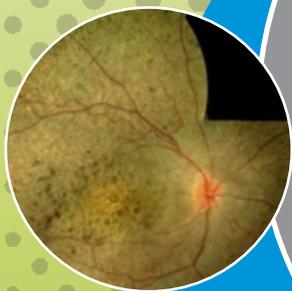
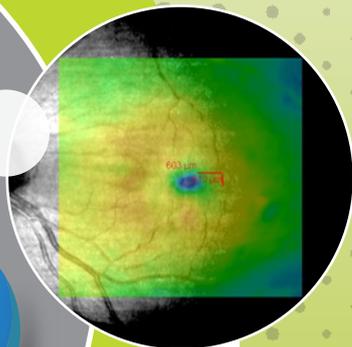
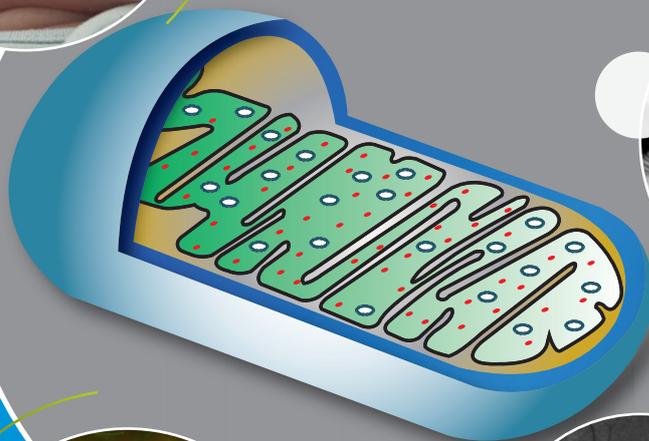


Oftalmologia Domani.it

- Intervista
- Ophthalmology in the World
- 6 Articoli
- Oftalmologia Domani dal 2010



4

Editoriale

a cura di Antonio Rapisarda

5

Cosa leggerete in questa edizione

a cura di Amedeo Lucente

8



Le interviste di OftalmologiaDomani.it

Prof. Giovanni Scorgia

a cura di Amedeo Lucente

12



Ophthalmology in the World

Ramesh Kekunnaya

a cura di Amedeo Lucente

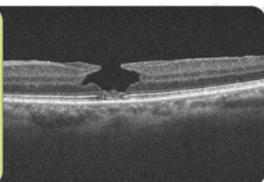
15



Caso clinico pediatrico: quando l'ostruzione congenita del dotto nasolacrimale non è la risposta...

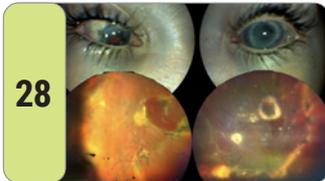
Liviana Fontanel, Laura Premoli, Alessandra Cantarelli, Attilia Bianchi, Sara Feltre, Paolo Radice, Simone Donati

23



“Small-size ILM-inverted flap” nel trattamento del foro maculare lamellare

Marco Leozappa, Giuseppe Durante



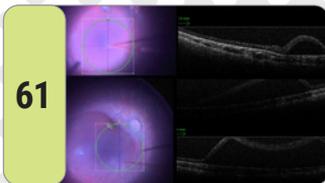
OCT widefield e ultra widefield nella pratica clinica. Vasta casistica in esperienza real-life

Barbara Parolini, Veronika Matello, Matteo Ripa, Teresa Florit, Lorenzo Motta, Rino Frisina



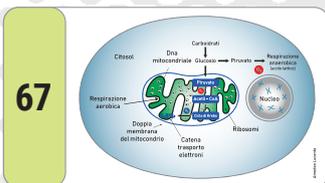
Cheratoplastica Lamellare Anteriore Profonda (DALK): indicazioni attuali e nuove prospettive

Caterina Sarnicola, Enrica Sarnicola, Vincenzo Sarnicola



Cambiamenti anatomici e funzionali dopo trattamento con Voretigene Neparvovec in bambini con distrofia retinica RP65 correlata

Francesca Simonelli, Francesco Testa, Claudio Iovino, Paolo Melillo, Valentina Di Iorio, Settimio Rossi, Michele Della Corte



Cellule gangliari retiniche e incongruenza dei dati tomografici

Amedeo Lucente



Articoli, editoriali, interviste e focus pubblicati su Oftalmologia Domani dal 2010

OftalmologiaDomani.it
Anno 2023 - n. 3.1 • Gennaio-Aprile
www.oftalmologiadomani.it

Direttore Responsabile: Antonio Rapisarda

Vice Direttore: Amedeo Lucente

Scientific Board: Romeo Altafini, Aldo Caporossi, Odile Correnti, Michele Figus, Emilia Gallo, Daniela Lombardo, Tommaso Salgarello

Info e contatti: oftalmologiadomani@jaka.it

Progetto grafico e impaginazione:



Jaka Congressi
Via della Balduina, 88 - 00136 Roma
www.jaka.it

Art Director
Simona Pelosi
s.pelosi@jaka.it

Web Master
Viola Muzzu
v.muzzu@jaka.it



a cura di Antonio Rapisarda
Oculista Libero Professionista

Editoriale

Agli osservatori più attenti non sarà sfuggito che qualcosa sta cambiando all'interno dell'oftalmologia universitaria italiana. Determinati equilibri si stanno modificando, probabilmente in senso positivo, grazie a gruppi direttivi più omogenei per cultura ed età, generando semplicità ed ordine.

Il ricambio generazionale, nulla togliendo ai precedenti dirigenti, sta guidando e favorendo queste modifiche.

Ricordo alla rinnovata classe dirigente, però, che l'università ha più doveri che diritti nei confronti dei propri collaboratori interni ed esterni, doveri che riguardano principalmente la formazione e la ricerca, più che l'assistenza sanitaria.

Veniamo alla situazione politico professionale.

È NOTIZIA DI QUALCHE GIORNO FA CHE IL GRUPPO DI COLLEGHI PRIMA SOSPESI E POI ESPULSI dalla SOI (di cui faccio parte anch'io) HA VINTO il ricorso presentato alla magistratura. Per noi ricorrenti è una grande soddisfazione personale nei confronti di un presidente miope e dispotico, che è stato in grado di distruggere in pochi anni quanto costruito in un ventennio circa di governo. È storia risaputa da tempo che dai soci insoddisfatti dalla gestione della SOI sono nate, in tempi e per motivazioni diverse, due società scientifiche, SISO ed AIMO, molto vicine per interessi e progetti, che stanno lavorando per una, almeno spero, fusione.

I due CD, guidati da presidenti intelligenti, Alessandra Balestrazzi e Teresio Avitabile, stanno dialogando nell'interesse scientifico delle due società e, conoscendo le loro capacità di mediazione, sono certo arriveranno ad un accordo.

Il numero che state per leggere è particolarmente ricco di lavori scientifici di grande peso e novità. Ringrazio Amedeo Lucente che, nella doppia veste di vice direttore del giornale ed autore, rende sempre più importante ed autorevole questa testata, vi ricordo fondata da Costantino Bianchi e da me. Buona lettura

Antonio Rapisarda

Cosa leggerete in questa edizione

Con le consuete e sempre originali interviste si apre anche per il 2023 questo numero di Oftalmologia Domani. Gli intervistati sono professionisti noti in campo nazionale e internazionale. Giovanni Scordia, detto Vanni, da poco ha lasciato la direzione dell'Istituto Malattie dell'Apparato Visivo, Università degli Studi "Magna Grecia" di Catanzaro. A lui sono legato da particolare affetto e riconoscenza per aver elevato l'Oftalmologia calabrese a dignità nazionale specialmente nello sviluppo della SOC, Società Oftalmologica Calabrese, di cui è il Presidente. Ramesh Kekunnaya è un oftalmologo pediatra tra i più conosciuti in India, insignito di alte e prestigiose onorificenze in patria e all'estero. Il suo interesse scientifico è rivolto verso la ricerca delle malattie genetiche, eseguendo migliaia di interventi chirurgici con altissimi livelli e lusinghieri risultati in più campi delle patologie oftalmologiche in campo pediatrico. Le risposte delle due interviste saranno per il lettore di sicuro interesse. Al termine della Rivista, con l'intento di creare un archivio utile al lettore, troverete l'elenco di tutti gli articoli, focus ed interviste pubblicate dal 2010.

- **Liviana Fontanel** e collaboratori, sotto la sapiente guida di Simone Donati riporta il caso di un paziente di soli 3 mesi con una sospetta ostruzione congenita del dotto nasolacrimale destro. La comparsa di una massa bluastrea, rilevata, inferiormente al canto nasale, ha richiesto necessarie indagini strumentali. Dopo un'ecografia dei tessuti molli con ecocolordop-

pler e una RMN encefalo e studio delle orbite si è arrivati alla diagnosi di emangioma infantile profondo periorbitario extraconale. Tale neoplasia benigna, comune in età pediatrica, e caratterizzata da un'anomala proliferazione clonale di cellule endoteliali vascolari, va incontro di solito a regressione spontanea attorno ai 5 anni di età. Non è stato così per questa paziente dove si è deciso di predisporre un trattamento con soluzione orale a base di propanololo cloridrato, allo scopo di ridurre le dimensioni e il rischio di complicanze. La sapiente condotta diagnostica e terapeutica ha portato ad un trattamento precoce, non senza il conforto multidisciplinare, fondamentale per una corretta gestione di questi piccoli pazienti, allontanando il rischio di ambliopia, sempre in agguato. Grazie Simone per questo contributo che avvalorava il tuo brillante percorso accademico e a tutta la tua équipe. - **Marco Leozappa** e Giuseppe Durante dell'Ospedale Perrino di Brindisi, descrivono una tecnica chirurgica modificata per il trattamento del foro maculare lamellare. Il loro approccio chirurgico prevede prima la rimozione della membrana epiretinica risparmiando la parte perifoveale inserita all'interno della deiscenza maculare. Subito dopo un lembo di membrana limitante interna viene scollato temporalmente alla fovea e capovolto sopra di essa. Lo scambio fluido-aria per stabilizzare i flaps all'interno del foro maculare conclude la procedura chirurgica. I risultati riportati mostrano che la procedura utilizzata risulta efficace e sicura per il trattamento dei fori

lamellari in macula. Il peeling parziale e limitato della limitante consente di ottenere una copertura nell'area foveale, favorisce la proliferazione delle cellule di Müller, ed evita che una rimozione più estesa della limitante possa indurre una successiva formazione di un foro maculare a tutto spessore. Un grazie a Giuseppe Durante e ai suoi intraprendenti collaboratori per il loro prezioso contributo nel campo sempre ostico della chirurgia del foro maculare.

- **Barbara Parolini** e collaboratori ci inoltrano nell'affascinante mondo dell'imaging widefield e ultra widefield. Lo studio evidenzia i vantaggi della tecnologia ad ampio campo rispetto alla visione tradizionale, di solito a 45 gradi. In particolare viene descritta l'utilità della tomografia, dell'angiografia con tomografia a coerenza ottica oltre che la validità della retinografia widefield e ultra widefield nella gestione di diverse malattie vitreoretiniche portando a supporto un'ampia ed esaustiva casistica. Il loro studio osservazionale retrospettivo riguardava infatti 1472 occhi sottoposti a scansioni della retina a partire dal luglio 2020, esami oftalmologici di routine insieme a retinografia del fondo oculare a colori e angiotomografia. L'autrice che ha sposato la nuova tecnologia SS-OCT riferisce che i risultati sono affidabili per la diagnosi di lesioni periferiche, nei casi pediatrici e nella miopia elevata, influenzando significativamente la gestione nel 10% dei casi e il follow-up postoperatorio. L'autrice, che ha condiviso tra le prime questa metodologia, conclude che l'imaging WF e UWF può sicuramente aiutare la gestione delle malattie vitreoretiniche, e diventa sempre più uno strumento indispensabile per incrementare qualità e velocità di gestione dei pazienti. Grazie Barbara per questo preziosissimo contributo clinico che fa da contraltare alla vasta e riconosciuta tua valenza e capacità nella chirurgia vitreoretinica, senza trascurare che i più validi risultati si

raggiungono sempre insieme al lavoro di aiuti di tutto rispetto.

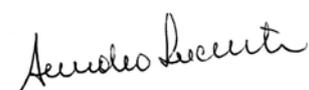
- L'equipe **Sarnicola** ci parla della DALK cheratoplastica lamellare anteriore profonda, gold standard per le patologie dello stoma corneale con endotelio sano. Enormi sono i vantaggi, in termini di rigetto e sopravvivenza, della DALK rispetto alla PK cheratoplastica perforante. Lo sviluppo di raffinate tecniche chirurgiche e le capacità sempre più elette di chirurghi esperti fanno oggi della DALK un'opzione chirurgica idonea non solo nelle ectasie corneali. Anche nei casi con precedenti rotture della descemet o di infezioni corneali attive non rispondenti a terapia medica si propone come un'opportunità ottimale. Il fallimento di una perforante per infiammazioni corneali più o meno attive, neovascolarizzazione o innesti molto ampi, è sempre dietro l'angolo; è l'incubo di ogni chirurgo corneale. Quando i figli percorrono strade che possono portare, in un futuro più o meno breve, a raggiungere traguardi di elezione, è sempre un grande orgoglio per il genitore! Ed in Italia non è il solo caso di competizione familiare in oftalmologia. Enzo Sarnicola è da tutti riconosciuto tra i leader in queste procedure. Un ringraziamento particolare per la sua versatilità chirurgica e le capacità organizzative dimostrate nei tanti Congressi SICCSO di cui è il Presidente.

- **Francesca Simonelli** ci introduce nel campo affascinante e poco conosciuto delle malattie genetiche retiniche rare. Le mutazioni a carico del gene RPE65 rappresentano fino al 16% dei casi di Amaurosi Congenita di Leber e fino al 2% di Retinite Pigmentosa. In questo articolo l'autrice e collaboratori riportano la loro esperienza sulla terapia genica sotto retinica con Voretigene Neparvovec in pazienti con distrofia retinica RPE65 correlata, soffermandosi sui cambiamenti anatomici e funzionali indotti dal trattamento. Alla luce dei risultati ottenuti

dallo studio di fase III, il 21 Ottobre 2017 il farmaco Voretigene è stato approvato negli USA dalla FDA Food and Drug Administration per il trattamento dei pazienti con diagnosi di distrofia retinica ereditaria dovuta a mutazioni del gene RPE65 e commercializzato con il nome di Luxturna™. Nel Settembre 2018, l'EMA Agenzia Europea per i Medicinali ha dato la concessione per l'immissione in commercio di Luxturna™ negli Stati dell'Unione Europea. Nel Novembre del 2019, la Clinica Oculistica dell'Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, è stata il primo centro in Italia ad essere certificato per la somministrazione di Luxturna™. Lo studio retrospettivo include sei pazienti pediatrici sottoposti ad esame oftalmologico completo, controllo dell'acuità visiva corretta e alla tomografia a coerenza ottica al baseline e ad ogni follow-up. Sono stati analizzati gli spessori retinici con particolare riguardo allo strato nucleare esterno. L'autrice riporta che l'acuità visiva è migliorata significativamente ad 1 e 6 mesi ($P < 0.001$); inoltre lo spessore della retina centrale e dello strato nucleare esterno hanno mostrato un progressivo incremento a 6 mesi. Tali miglioramenti suggeriscono che il beneficio funzionale post trattamento in pazienti con distrofia retinica RPE65 correlata possa essere associato al parziale ripristino della morfologia foveale. Grazie Francesca e ai tuoi collaboratori per questo prezioso ed elevato contributo. I lettori sicuramente gradiranno e leggeranno con grande curiosità questi interessanti risultati

scaturiti da anni di lavoro e studio sapientemente dedicato, con una non comune passione e abnegazione.

- **Per quanto riguarda** il mio articolo si collega agli altri sulle cellule gangliari retiniche pubblicati su questa Rivista. Si è cercato di mettere in evidenza le apparenti incongruenze che si possono rilevare tomograficamente tra gli spessori spesso conservati degli assoni delle cellule gangliari retiniche in area peripapillare, quelli della Rim Area sul disco ottico, rispetto alle cellule gangliari in macula. Tali incongruenze sono variamente rilevabili in corso di maculopatie secche, umide dopo anti VEGF e in presenza di fori maculari, lamellari o a tutto spessore. La relazione tra questi dati, poco descritta in letteratura, pone quesiti interpretativi fisiopatologici di sicuro interesse che allo stato attuale delle nostre conoscenze non sono chiari, e che necessitano di ulteriori approfondimenti. Queste correlazioni assumono ulteriore interesse nei pazienti anziani glaucomatosi. Spesso, in età avanzata, possono coesistere glaucoma e alcune malattie neurologiche, riunite da qualche tempo nell'acronimo NES Neurodegenerative Elderly Syndrome, sindrome neurodegenerativa dell'anziano, nelle quali si possono riscontrare comuni danni alle cellule gangliari retiniche.





LE INTERVISTE DI OFTALMOLOGIADOMANI.IT

a cura di Amedeo Lucente

Il mestiere del giornalista è più impegnativo di quello che pensavo. Le difficoltà aumentano nel caso di una Rivista scientifica, nel giornalismo specializzato. Si ha il doppio compito di dire cose esatte, verificabili, e scrivere in modo da esser letti, da risultare interessanti. Nel campo delle interviste poi, c'è la concreta possibilità di essere banali, accondiscendenti o, al contrario, troppo impertinenti: si devono fare i conti con i dati da rispettare e le sensibilità personali da non scalfire. Gli intervenuti su queste pagine sono ormai tanti, con articoli, focus e review.

Si è cercato di dare sempre un taglio di schiettezza indagando le personali inclinazioni non solo professionali nelle interviste, e invitando su temi specifici colleghi particolarmente preparati. Credo che se di efficacia della carta scritta si deve parlare, ora online, è opportuno prescindere da facili intenzioni maieutiche restando nel perimetro delle curiosità, delle novità, della scientificità. La rivista nel tempo è diventata un punto di lettura privilegiato nel panorama variegato dell'Oftalmologia italiana, di consultazione, di efficace approfondimento.

Anche per questo anno la lista dei colleghi che saranno invitati per un loro contributo è lunga. A tal fine gli argomenti sono individuati per tempo, con la partecipazione attiva dei singoli colleghi. L'arrivo della Rivista alle mail personali di oltre 6500 contatti è, come si può comprendere, una vera comodità, una possibilità sempre usufruibile. Abbiamo una percentuale di apertura dei file d'invio del 60/70%.

Circa trecento sono stati gli interventi pubblicati dal 2010: si è cercato di continuare la linea netta e marcata tracciata dal nostro fondatore, il compianto Costantino Bianchi, che con Antonello per questa avventura giornalistica si erano spesi sin dall'inizio senza lesinare sforzi e impegni. Il testimone è passato di mano senza perdere la freschezza, la lungimiranza giornalistica e il fine divulgativo iniziali. Ciò è stato possibile grazie alle peculiarità caratteriali di Antonello Rapisarda, che cercano l'inclusione e la valorizzazione delle qualità dei colleghi.

In questo momento storico tanto travagliato dell'Oftalmologia in Italia, avere punti fermi è quanto mai importante, assolutamente salutare. Del resto i colleghi non aspettano altro che camminare su un'unica strada, condividere gli stessi obiettivi, essere nuovamente un'unica famiglia. Fruttuosi tentativi verso questi fini sono in essere.

Tutti noi possiamo contribuire alla loro riuscita; ognuno può fare la sua parte, essere artefice di questo grande progetto. Nessuno può stare ad aspettare, restare alla finestra a guardare gli eventi passivamente. Questa Rivista con ogni sforzo ed auspicio spera nella riviviscenza di uno spirito unitario, che generi una sommosa d'orgoglio per la palingenesi dell'Oftalmologia italiana.

Una buona lettura.

Amedeo Lucente



Prof. Giovanni Scorcìa

Malattie dell'Apparato Visivo, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro

► **D:** *Come prima domanda vorrei che raccontasse ai tanti colleghi e organi istituzionali che ricevono e leggono **Oftalmologia Domani**, oltre 6500, e in particolar modo ai giovani, qual era il clima e quali sono state le sue tante esperienze vissute durante il periodo di specializzazione*

a Bari, elevata nel 2014, con altre quattordici entità urbane, a dignità di città metropolitana. A volte bisogna avere Maestri non solo durante la specializzazione, ma anche negli anni universitari, così tanto importanti per la formazione. In più occasioni, incontrandola, ho notato la par-

ticolare sua preparazione ed attenzione verso i temi anatomo-istologici, spesso dimenticati e trascurati. Recentemente, discutendo insieme sulle cellule gangliari retiniche circa la presenza di mitocondri nei loro assoni, immediatamente ha confermato la loro presenza. I quattro anni trascorsi dopo la sua laurea all'Istituto di Anatomia Umana Normale, diretto dal professor Rodolfo Amprino, indiscusso grande anatomico tra i più illustri d'Italia la cui fama aveva varcato i confini della città levantina, un vero terrore per le matricole a Bari, fanno evidentemente ancora sentire il loro riverbero, il forte loro richiamo. Cosa ci vuol raccontare a riguardo?

Nel 1995 ha lasciato la Clinica Oculistica del Policlinico Umberto I° di Roma per venire in Calabria. A Roma era approdato seguendo il suo Maestro Giuseppe Scuderi da Bari, chiamato per dirigere la II° Clinica Oculistica e la I° Scuola di Specializzazione alla Sapienza, in seguito all'inaspettata ed improvvisa morte di Giovanni Battista Bietti il 4 marzo 1977 al Cairo, in Egitto. Vuole raccontarci questo felice periodo della sua esperienza professionale? In quegli anni io ero specializzando alla I° Clinica Oculistica e II° Scuola di Specializzazione, nello stesso Istituto, "la rivale", quella diretta da Mario Rosario Pannarale, e spesso la vedevo, con passo deciso e veloce, sfrecciare tra camera operatoria e aule didattiche, o in biblioteca da Cornelia, l'efficiente ed austera bibliotecaria che sapeva a menadito dove trovare rapidamente, tra gli alti scaffali di legno antico dall'odore pungente e acre, gli argomenti da noi ricercati. Una bella palestra di vita non solo professionale, non crede?

R: Sono passati molti anni dalla mia iscrizione al corso di laurea in Medicina e indubbiamente la vita universitaria è cambiata radicalmente. Lo spirito goliardico, che ora non esiste più, era il comune denominatore del nostro percorso. La

mia vera formazione è iniziata nel 1968 quando entrai come studente interno nell'istituto di Anatomia Umana di Bari diretta dal professor Rodolfo Amprino, accademico dei lincei e uomo di una cultura che pochi potevano vantare. In questo istituto mi sono appassionato all'istologia e alle attività di laboratorio e ho approcciato la microscopia elettronica. Il professor Amprino, ricordo, è stato sempre molto prodigo di consigli e ha creato nella mia mente un rigorismo scientifico che mi è servito in maniera fondamentale per tutta la mia vita professionale. Sono rimasto come collaboratore in questo istituto anche dopo la laurea e la specializzazione per quasi 10 anni, seguendo gli studenti più giovani. A Bari, specializzando e poi specialista, ho continuato a fare la spola tra l'istituto di anatomia e la clinica oculistica; la mia iniziale produzione scientifica è infatti orientata verso la microscopia elettronica. Quando ho lasciato Bari per seguire a Roma il professor Scuderi, mio secondo e impareggiabile maestro, ho continuato i miei studi in microscopia elettronica grazie all'acquisto di un microscopio elettronico Zeiss, che forse ancora oggi si trova nella clinica oculistica di Roma. In questa città ho avuto l'opportunità di realizzare in maniera sistematica la mia attività chirurgica, appassionandomi alla microchirurgia retinica, grazie agli insegnamenti della professoressa Bonnet che ho più volte frequentato nell'arco di 4/5 anni. Nella stessa città, Lione, ho potuto seguire anche il Professor Luc Durand, di cui sono rimasto amico, grande maestro di chirurgia corneale.

► D: Passiamo al periodo calabrese, iniziato nel 1995. In questa terra così generosa d'ingegni e tanto martoriata nelle sue aspettative, si è dovuto inventare tutto. Nominato titolare della Cattedra di Malattie dell'Apparato Visivo all'Università di Reggio Calabria per la sede di

Catanzaro, successivamente Università autonoma "Magna Graecia", e nominato professore ordinario nel 2004, ha sviluppato l'Unità Operativa di Oculistica presso il Policlinico "Mater Domini" con crescente attività ambulatoriale e chirurgica. La Calabria è per lei una seconda patria, e la SOC, Società Oftalmologica Calabrese di cui è Presidente, fondata con visionaria iniziativa da Aurelio Scrivano, già primario a Cosenza, la sua creatura forse più cara. Vuole spendere alcune parole a tale riguardo?

R: Nel '95, vincitore di concorso, sono stato assegnato all'università di Catanzaro dove ho indubbiamente realizzato in pieno le mie aspettative professionali. In Calabria ho trovato molti amici e colleghi che mi hanno sempre sostenuto e grazie ad Aurelio Scrivano ed al compianto Franco Leone abbiamo fondato la Società Oftalmologica Calabrese. Tale Società ha riunito i diversi oftalmologi calabresi creando una realtà apprezzata in tutta Italia, grazie anche all'infaticabile lavoro del segretario Amedeo Lucente.

► D: *Andiamo alle sue passioni professionali e a quelle hobbistiche, forse meno conosciute. È tra i fautori più convinti del ruolo ancora fondamentale della chirurgia sclerale del distacco di retina. La sua passione per la chirurgia retinica, che lo ha visto protagonista in migliaia di interventi eseguiti, si è sviluppata specialmente durante il periodo romano. Scuderi aveva sapientemente distribuito incarichi e competenze ai suoi allievi, non è così? Ci racconti questa storia che, per molti versi, combacia con lo sviluppo e il progresso della chirurgia retinica in Italia negli anni Ottanta e Novanta.*

Ora passiamo alle altre sue passioni, quella automobilistica e quella nautica, più specificamente la pesca d'altura. Anche se non sconosciute nell'ambiente oftalmologico, pochi tuttavia sono a conoscenza che è stato pilota

di Rally non senza aver raccolto, anche in questo campo, molte soddisfazioni. Inoltre sembra, almeno queste le indiscrezioni, che ad ogni battuta il pescato di maggiori dimensioni è sempre a suo appannaggio ricordando, ma non è necessario, che la pesca d'altura può essere praticata esclusivamente da professionisti o comunque da pescatori molto esperti. Vuole raccontarci qualche peculiarità di queste sue passioni, qualche divertente aneddoto?

R: Le mie passioni sono fondamentalmente le automobili, il tennis e la pesca.

Nel periodo barese ho partecipato a diversi rally con un caro amico. Ora, non potendo certo più cimentarmi in tali competizioni, continuo solo ad amare le automobili.

Negli anni verdi ho praticato il tennis a livello agonistico per poi continuare con quello amatoriale fino a qualche anno fa.

Ho potuto coltivare in terra calabrese l'hobby della pesca, iniziato già ai tempi di Bari e successivamente trascurato nel periodo romano, con grande soddisfazione. Un'esperienza sempre condivisa con pescatori professionisti che mi hanno fatto comprendere la grande differenza che esiste tra l'hobby e il duro lavoro.

► D: *Non posso non discutere di un altro argomento che desta sentimenti di vivo orgoglio in chi ha la fortuna di avere figli che svolgono la stessa attività paterna, specialmente quando accade che ti sopravanzano per rapidità di carriera. Parlo in particolare di suo figlio Vincenzo, il più giovane cattedratico italiano al tempo della sua nomina. Come si sente da padre nel vivere una così grande soddisfazione?*

R: Credo di aver vissuto la più intensa emozione della mia vita professionale quando mio figlio mi ha sostituito. Vincenzo ha continuato, migliorandola, tutta l'attività della clinica Oculistica dell'Università "Magna Graecia" di Catanzaro.

► **D:** *La riforma per l'accesso alla Facoltà di Medicina e Chirurgia sta per arrivare, almeno così è nelle intenzioni e nei programmi del governo. Aspettando e confidando in queste novità, speriamo finalmente efficaci, a suo parere come dovrebbe essere oggi regolato l'accesso in Medicina e Chirurgia? Servono ancora i quiz? E come disciplinare l'entrata alle scuole di specializzazione, tanto avulso e scollegato dalle qualità e naturali inclinazioni dei giovani medici?*

R: Gli attuali criteri d'accesso alla Scuola di

Specializzazione, su modello americano, andrebbero a mio avviso migliorati. In passato gli studenti iniziavano prima della laurea a frequentare le Cliniche in maniera assidua e continuativa, rendendosi così conto della validità dei loro desideri e dando la possibilità al Direttore di conoscere meglio le qualità di ogni studente. Oggi si assiste troppo spesso a scelte di ripiego che talora vengono abbandonate, creando un disservizio alla Scuola e una perdita di tempo nella loro futura vita professionale.



Ramesh Kekunnaya è direttore del CFTI Centre for Technology Innovation, del CSI Child Sight Institute e del L.V. Prasad Eye Institute, rete di Istituti per la cura degli occhi fondata nel 1987 senza scopo di lucro, multi-campus non governativa. Con oltre 200 centri oculistici in India, il Prasad Eye Institute è la più grande rete di assistenza oculistica al mondo. Kekunnaya esercita la sua professione nella città metropolitana di Hyderabad, conosciuta anche come "Città delle Perle", capitale dello stato sudorientale di Telangana, ad oltre 1500 Km da Nuova Delhi. Con circa 7 milioni di abitanti è la quarta città più popolosa dello stato federale dell'India. Ha ricevuto l'Award dell'American Academy of Ophthalmology nel 2013, l'Honor Award all'American Association for Pediatric Ophthalmology & Strabismus nel 2016, ed è membro del WSPPOS, World Society for Pediatric Ophthalmology and Strabismus dal 2014. Oftalmologo pediatra tra i più conosciuti in India, è stato insignito di alte e prestigiose onorificenze in patria e all'estero. Il suo interesse scientifico è rivolto verso la ricerca delle malattie genetiche, eseguendo migliaia di interventi chirurgici con altissimi livelli e lusinghieri risultati in più campi delle patologie oftalmologiche in campo pediatrico.



Dott. Ramesh Kekunnaya

*Director, Centre for Technology Innovation (CFTI), Child Sight Institute (CSI) and Network Director - LVPEI
Hyderabad, Telangana, India*

► D: *Come prima domanda vorrei chiederle come si svolge la sua attività di oftalmologo, tra l'impegno nella ricerca, nella clinica e la sua attività chirurgica. Ha rinunciato a qualcosa per riuscire a portare avanti così tanti impegni? Ha rimpianti o cambierebbe qualcosa nel suo percorso professionale?*

R: Ogni giorno dedico il 30% del mio tempo alle mie cliniche, il 20% agli interventi chirurgici e il 30% alle attività di ricerca. Inoltre, ho anche responsabilità amministrative ed educative, che occupano il restante 20% del mio tempo. Facendo parte di un istituto accademico, tutte queste responsabilità sono parte integrante

► Q: *As a first question, i would like to ask you how your activity as an ophthalmologist is carried out, between your commitment to research, clinics and your surgical activity. Did you give up anything to be able to carry so many commitments? Do you have any regrets or would you change anything in your professional career?*

A: On any given day, I devote 30% of my time to my clinics, 20% to surgeries & 30% to research activities.

Additionally, I also have administrative and educational responsibilities, that take up the remaining 20% of my time. Being a part of an academic institute, all these responsibilities are

del nostro lavoro. Non è possibile rinunciare a nessuna di queste cose. Non ho rimpianti e/ non vorrei cambiare nulla nella mia carriera professionale.

► **D:** *Quali sono le prospettive della sua ricerca per il futuro? Perché ha scelto come campo particolare di attività l'oftalmologia pediatrica?*

R: Mi piacerebbe fare ricerca clinica che risponda a domande rilevanti per noi e ai problemi del nostro Paese. La ricerca rilevante e l'innovazione rilevante nel campo dell'oftalmologia pediatrica e dello strabismo è la mia passione. Cercando di avere un impatto su più persone, speriamo di ottenere una migliore comprensione delle malattie attraverso la ricerca, oltre a implementare tecnologie e innovazioni per raggiungere e aiutare sempre più bambini. Rimarremo inoltre impegnati a trasmettere i nostri apprendimenti lungo la strada a tutti i professionisti della cura degli occhi, in modo che tutti possano vedere!

► **D:** *Qual è il percorso di formazione ed istruzione universitaria in India e come si diventa oftalmologi?*

R: Dopo la High School / Junior College (cioè il 12° grado), ci iscriviamo a una facoltà di medicina, dove ci diplomiamo in 5,5 anni (4,5 anni + 1 anno di tirocinio). Questo è poi seguito da 3 anni di post-laurea in oftalmologia. Una borsa di studio in oftalmologia pediatrica e strabismo (che è raccomandata) è solitamente di altri 2 anni.

► **D:** *Consiglierebbe ad un giovane studente in Medicina di avvicinarsi oggi all'oftalmologia? A suo parere sono richieste particolari caratteristiche per diventare un oftalmologo di successo?*

R: Sì, incoraggerei sicuramente i giovani studenti di medicina a dedicarsi all'oftalmologia. Gli studenti al giorno d'oggi hanno accesso a numerose piattaforme per acquisire conoscenze,

part and parcel of our job. It isn't possible to give up any of these things. I have no regrets & / wouldn't want to change anything in my professional career.

► **Q:** *What are the prospects of your research for the future? Why did you choose pediatric ophthalmology as your particular field of activity?*

A: I would like to do clinical research that answers questions relevant to us and the problems of our country. Relevant research and relevant innovation in the field of pediatric ophthalmology and strabismus is my passion. By trying to impact more people, we hope to get a better understanding of diseases through research, as well as implementing technologies and innovations to reach out and help more and more children. We will also remain committed to imparting our learnings along the way to all eye care professionals, so that all may see!

► **Q:** *What is the university education and training path in India and how do you become an ophthalmologist?*

A: After High School / Junior college (i.e., the 12th grade), we enroll into a medical college, where we graduate in 5.5 years (4.5 years + a 1-year Internship). This is then followed by 3 years of Post-Graduation in Ophthalmology. A Fellowship in Pediatric Ophthalmology & Strabismus (which is recommended) is usually an additional 2 years.

► **Q:** *Would you recommend a young medical student to approach ophthalmology today? In your opinion, are special characteristics required to become a successful ophthalmologist?*

A: Yes, I would definitely encourage young medical students to take up ophthalmology. Students nowadays have access to plenty of platforms for acquiring knowledge, including



comprese diverse modalità digitali. Tuttavia, vorrei avvertirli di non lasciarsi trasportare troppo dalla pseudo sicurezza che offre la conoscenza sotto forma di libri di testo/foto/video, ecc., sui loro gadget. Gli studenti devono essere disciplinati, diligenti e dediti al campo dell'oftalmologia. Devono anche adottare un "primo atteggiamento paziente" e prima lo fanno, meglio sarà. Un vero equilibrio di cuore (amore), testa (cervello), mano (abilità) e compassione li aiuterà a raggiungere altezze maggiori.

► D: Quali sviluppi prevede per il futuro per la medicina e, in particolare, per l'oftalmologia? Quali potrebbero essere i possibili scenari, e come affrontarli con sufficiente preparazione?

R: Immagino un grande sviluppo nel campo della tecnologia in futuro, insieme a una maggiore comprensione della genetica e della terapia genica. ecc. L'assistenza primaria e di precisione con una gestione completa dei problemi di salute è la via da seguire. Il giusto mix di tecnologia, talento e lavoro di squadra con tenerezza sarà il mantra per un'eccellente cura del paziente. E bisogna sempre ricordare di aiutare i pazienti/bambini che sono svantaggiati nella società.

several digital modalities. However, I would caution them to not get too carried away by the pseudo security that knowledge in the form of textbooks / pics / videos, etc., on their gadgets offers. Students must be disciplined, diligent, and dedicated to the field of Ophthalmology.. They also need to adopt a 'patient first attitude' & the sooner they do that, the better it will be. A true balance of heart (love), head (brain), hand (skills) and compassion will help them soar to greater heights.

► Q: What developments do you foresee for the future for medicine and in particular for ophthalmology? What could be the possible scenarios, and how to face them with sufficient preparation?

A: I envision a lot of development in the field of technology in the future, along with a greater understanding of genetics and gene therapy. etc. Primary and precision care with a comprehensive management of health issues is the way forward. The right mix of technology, talent and teamwork with tenderness will be the mantra for excellent patient care. And one should always remember to help patients / children who are under privileged in the society.



Liviana Fontanel, Laura Premoli, Alessandra Cantarelli, Attilia Bianchi, Sara Feltre, Paolo Radice, Simone Donati

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università dell'Insubria, Varese
Scuola di Specializzazione in Oftalmologia, Università di Brescia
U.O.C. Oculistica, Azienda Ospedaliero Universitaria ASST Sette Laghi, Varese



Caso clinico pediatrico: quando l'ostruzione congenita del dotto nasolacrimale non è la risposta...

Abstract: Riportiamo il caso di un paziente di 3 mesi di vita con una sospetta ostruzione congenita del dotto nasolacrimale destro, che ha necessitato di approfondimento diagnostico per la comparsa di una massa bluastro, rilevata, inferiormente al canto nasale. L'esecuzione di un'ecografia dei tessuti molli con ecocolordoppler e una RMN encefalo con studio orbite ci ha condotto alla diagnosi di emangioma infantile (IH) profondo periorbitario extraconale, una neoplasia benigna comune in età pediatrica, caratterizzata un'anomala proliferazione clonale di cellule endoteliali vascolari, che generalmente va incontro ad una regressione spontanea attorno ai 5 anni di età. Tuttavia, considerando la posizione e lo stadio iniziale della lesione, si è deciso di sottoporre il paziente al trattamento con soluzione orale a base di Propanololo Cloridrato, allo scopo di ridurre le dimensioni e il rischio di complicanze.

Keywords: Emangioma infantile profondo, Epifora, Neonato, Propanololo Cloridrato orale, Dacriocistocele.

Introduzione

L'emangioma infantile (IH) è la più comune neoplasia benigna in età pediatrica ed è caratterizzato da una proliferazione clonale anomala di cellule endoteliali vascolari. Esso generalmente non è presente alla nascita, ma compare durante le prime settimane di vita, presenta una rapida crescita iniziale (1), e successivamente va incontro ad un'involuzione spontanea entro i 5-10 anni. Vista la sua storia naturale, la gran parte degli emangiomi infantili non richiede trattamento, che risulta indicato soltanto in presenza di complicanze (2).

Il 12% dei casi di emangioma infantile insorge nella regione periorbitaria (2) ed espone il

paziente al rischio di complicanze oculari, che includono: l'ambliopia, dovuta ad astigmatismo indotto, a strabismo, oppure ad ostruzione dell'asse visivo causata da eventuale ptosi, l'ostruzione del dotto nasolacrimale, la compressione delle strutture intraorbitarie, incluso il nervo ottico, e l'ulcerazione (3),(4).

Riportiamo qui di seguito il caso di un paziente pediatrico presentatosi con una sospetta ostruzione del dotto nasolacrimale e che ha necessitato di approfondimento diagnostico.

Caso clinico

Un paziente di tre mesi di vita è giunto in visita



Figura 1 - Massa bluastro, rilevata, di consistenza teso-elastica, inferiormente al canto mediale destro del piccolo paziente.

presso l'Ambulatorio di Oftalmologia Pediatrica della nostra struttura, poiché i genitori hanno notato epifora e secrezioni perioculari nell'occhio destro da circa un mese.

Dall'anamnesi raccolta dai genitori, è emerso che il piccolo era nato prematuro, a 31+1 settimane di gestazione, con ritardo di crescita intrauterina e rottura prematura delle membrane amniocoriali. Alla nascita, il bambino pesava 1.6 kg e aveva manifestato un distress respiratorio che si è risolto dopo un breve ricovero in terapia intensiva neonatale.

Alla prima valutazione oculistica, è stato descritto un lieve gonfiore al canto nasale destro, in corrispondenza della regione del sacco lacrimale e, alla digitopressione sullo stesso, si apprezzava un reflusso di materiale mucopurulento dal puntino lacrimale inferiore; all'esame del segmento anteriore e del fundus oculi non è stata rilevata alcuna anomalia.

Fatta diagnosi di ostruzione congenita del dotto nasolacrimale, si è consigliato ai genitori di eseguire massaggi idrostatici del sacco lacrimale

destro, 3 spinte 5 volte al giorno.

Alla visita di controllo dopo circa un mese, il paziente presentava una massa bluastro, rilevata, di consistenza teso-elastica, inferiormente al canto mediale destro (Fig. 1) e i genitori riferivano la persistenza della sintomatologia, associata all'insorgenza di un respiro russante. Il sospetto diagnostico è stato quindi orientato verso un dacriocistocele e sono stati richiesti una valutazione otorinolaringoiatrica e un'ecografia dei tessuti molli con ecocolordoppler. La fibrosocopia nasale ha mostrato vie aeree superiori indenni, in assenza di cisti, neoformazioni e teleangectasie. L'ecografia dei tessuti molli (Fig. 2), invece, ha rivelato la presenza di una formazione ovalare ipoecogena in sede paranasale destra, dotata di componente reticolare iperecogena al suo interno e dimensioni pari a 14x8x13 mm; i margini erano ben definiti, senza segni di infiltrazione dei tessuti circostanti. L'ecocolordoppler (Fig. 3) ha evidenziato la natura vascolare della neoformazione, mostrando la presenza di un flusso turbolento, più evidente

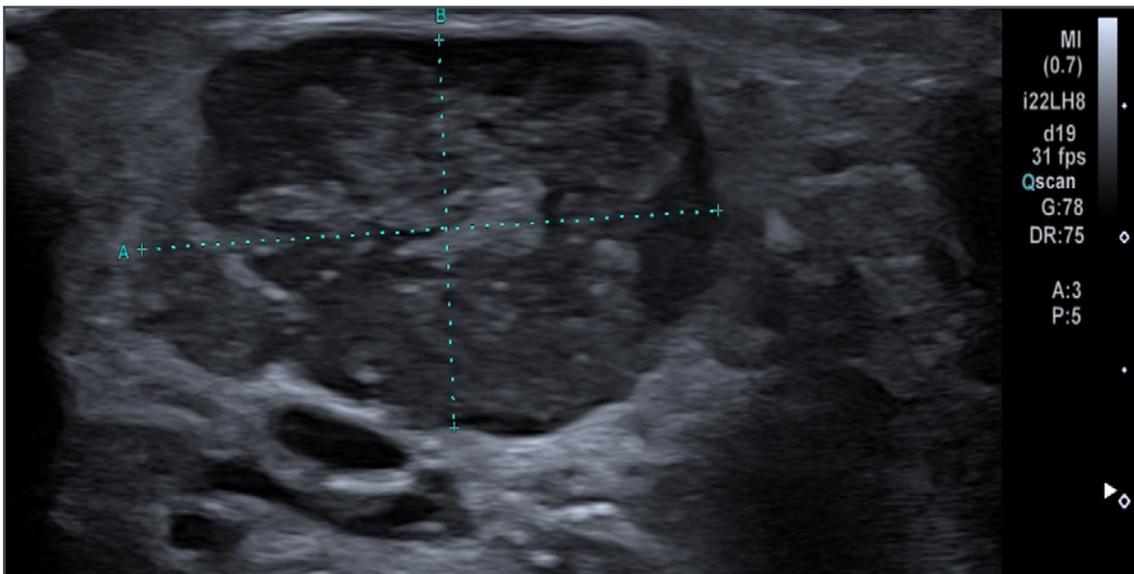


Figura 2 - Ecografia dei tessuti molli. L'esame mostra una formazione ovale ipoecogena in sede para-nasale destra, di dimensioni pari a 14x8x13 mm, dotata di componente reticolare iperecogena al suo interno e margini ben definiti, in assenza di segni di infiltrazione dei tessuti circostanti.

all'esecuzione della manovra di Valsalva.

Dopo aver discusso il caso con il collega chirurgo vascolare, è stata prescritta una RMN encefalo con studio orbite, che ha rilevato una massa ipointensa nelle sequenze T1 (Fig. 4), che entrava in contatto con la parete anteriore del seno mascellare, senza infiltrarla. Le sequenze STIR (Fig. 5) mostravano una lesione iperintensa in contatto con la radice nasale, in presenza di fossa nasale libera e assenza di alterazioni di segnale sinusali.

La clinica e l'imaging hanno quindi portato alla diagnosi di emangioma infantile (IH) profondo periorbitario extraconale e, considerata la sua posizione e il suo stadio iniziale, si è deciso di sottoporre il paziente al trattamento di prima linea, con soluzione orale a base di Propanololo Cloridrato, previa valutazione cardiologica e pneumologica, visto il distress respiratorio manifestato alla nascita.

La prima somministrazione di Propanololo Cloridrato 1 mg/kg per 2 volte al dì è avvenuta in regime di day hospital, per monitorare i parametri vitali del paziente ed escludere l'insorgenza

di eventuali effetti avversi sistemici; il paziente ha successivamente continuato il trattamento al domicilio, e dopo i primi 7 giorni, ha aumentato il dosaggio a 1.5 mg/kg per 2 volte al dì. Il trattamento è stato ben tollerato dal paziente. Attendiamo ora la progressiva regressione della neoformazione nel corso del follow up.

Discussione e conclusioni

L'IH colpisce il 4.5% dei neonati e presenta un'incidenza maggiore nel sesso femminile e nella razza caucasica (5). I principali fattori di rischio per l'insorgenza di IH comprendono: parto pretermine, basso peso alla nascita, gravidanze multiple, terapia con progesterone e storia familiare di IH (6).

Ad oggi, la patogenesi dell'IH non è chiara, ma si ipotizza sia legata ad una risposta aberrante delle cellule staminali pluripotenti a stimoli come l'ipossia e il sistema renina-angiotensina (7).

Dal punto di vista istologico, si tratta di un amartoma, costituito da canali vascolari anastomotici rivestiti da cellule endoteliali e periciti.

L'IH non è delimitato da una capsula, perciò

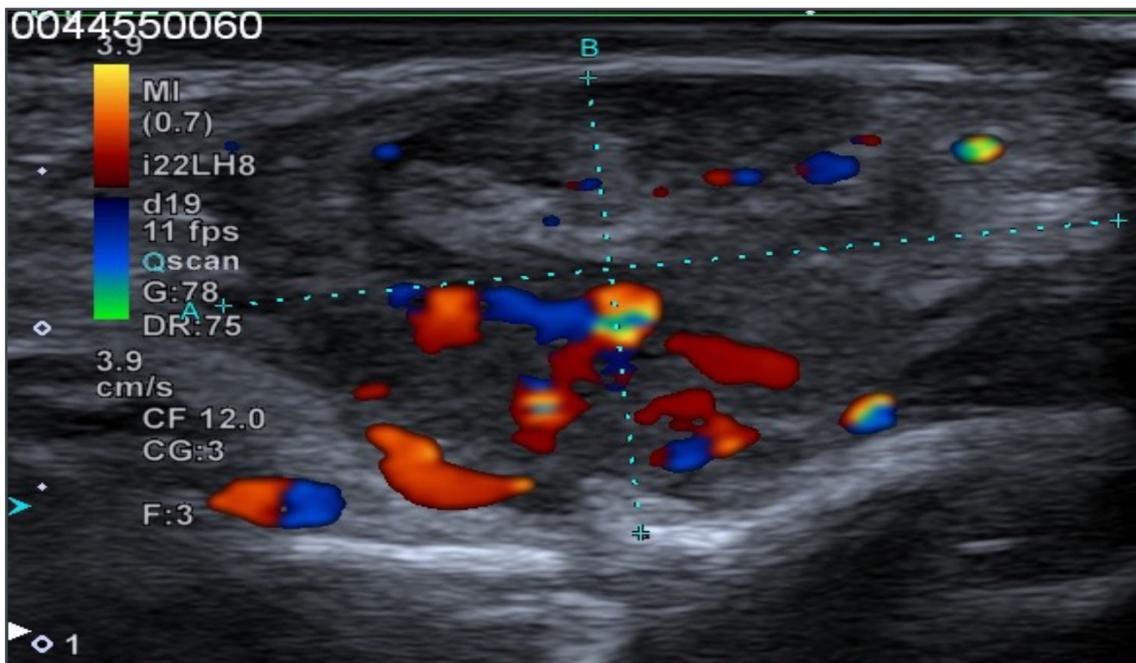


Figura 3 - Ecocolor Doppler. L'esame rivela la presenza di un flusso vascolare turbolento all'interno della lesione, più evidente all'esecuzione della manovra di Valsalva.

presenta la tendenza ad infiltrare i tessuti circostanti (8).

La storia naturale dell'IH è ben nota e include una fase proliferativa, distinta a sua volta in precoce e tardiva, e una fase involutiva.

La fase proliferativa precoce si verifica nei primi 3-5 mesi di vita e comprende una rapida crescita di cellule endoteliali immature, fino al raggiungimento di circa l'80% della dimensione finale dell'emangioma.

La fase proliferativa tardiva, invece, comincia attorno ai 5 mesi di vita, si completa solitamente ai 9-12 mesi ed è caratterizzata da una crescita cellulare più lenta, che in alcuni casi può estendersi anche oltre i 36 mesi (7). Successivamente, a partire dall'anno di età, comincia la fase involutiva, in cui si verifica l'apoptosi delle cellule endoteliali, associata a deposizione di tessuto fibroadiposo che sostituisce la lesione (9).

Gli emangiomi infantili possono insorgere isolati o multipli, hanno dimensioni variabili e una presentazione clinica differente in base alla loro localizzazione.

L'IH superficiale, detto "nevo a fragola", si localizza nell'epidermide e nel derma superficiale e si presenta come una placca lobulata di colore rosso vivo; l'IH profondo è localizzato nel derma più profondo e nel tessuto sottocutaneo e può apparire come un nodulo rilevato di colorito bluastrò oppure risultare invisibile all'ispezione. Le lesioni miste, invece, coinvolgono sia il derma che i tessuti sottocutanei e possono presentare le peculiarità di entrambe le tipologie (10).

Una caratteristica clinica dell'IH è un aumento delle dimensioni o un cambiamento di colore in blu scuro durante il pianto o lo sforzo del bambino, dovute all'accumulo di sangue deossigenato. Questa condizione è tipica di lesioni caratterizzate da anomalie vascolari, ma non è patognomica di IH (8).

Gli emangiomi periorbitali possono essere ulteriormente differenziati in base alla loro posizione rispetto all'orbita. Si distinguono, infatti, gli IH palpebrali (localizzati anteriormente al bulbo oculare), gli IH extraconali (sviluppati all'interno dell'orbita, ma esternamente ai muscoli extrao-

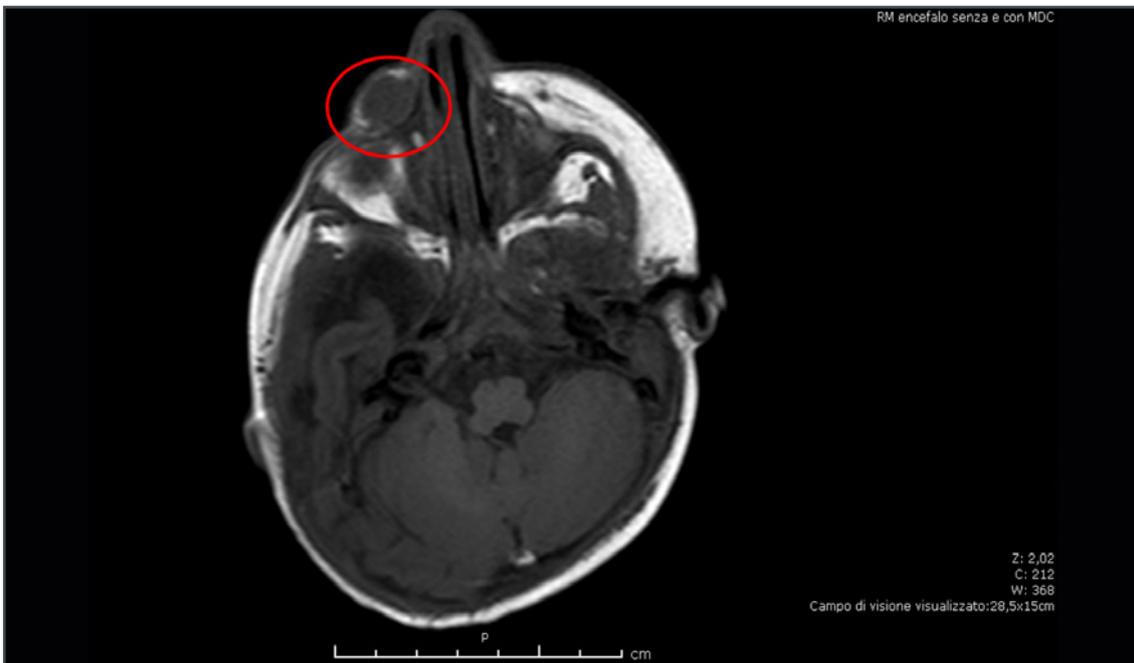


Figura 4 - RMN encefalo con studio orbite, sequenze pesate in T1. L'esame evidenzia una massa ipointensa in contatto con la parete anteriore del seno mascellare, senza infiltrazione della stessa.

culari) e gli IH intraconali (posti all'interno del cono muscolare) (11).

È importante differenziare l'emangioma infantile da altre neoformazioni di aspetto simile, che si presentano come un nodulo sottocutaneo bluastrastro, quali linfangiomi, malformazioni artero-venose, dacriocèle, mucocele, meningocele e meningoencefalocele. Inoltre, le lesioni che causano proptosi a rapida insorgenza possono mimare il rhabdomyosarcoma (3),(8).

La diagnosi di IH non è solamente clinica, ma si avvale di fondamentali tecniche di imaging, quali ecografia, ecocolordoppler, TC e RMN. In ecografia gli emangiomi appaiono come masse irregolari, dotate di un'ecogenicità variabile da bassa a media, associate ad alcuni picchi di iperecogenicità al loro interno, causati dalla presenza di setti. L'ecocolordoppler permette, invece, di individuare la presenza di un flusso sanguigno all'interno della lesione. La TC consente di evidenziare la precisa localizzazione degli emangiomi all'interno dell'orbita, e li rileva come masse di aspetto più o meno irregola-

re, che risultano più evidenti con l'impiego del mezzo di contrasto; le calcificazioni e l'erosione ossea sono molto rari. Alla RMN, gli emangiomi appaiono ipointensi nelle sequenze pesate in T1 e iperintensi in T2, risultano più visibili con l'utilizzo del gadolinio e si apprezzano maggiormente nelle sequenze STIR con soppressione del grasso (8),(9). Gli emangiomi infantili risultano nella gran parte dei casi asintomatici e vanno spontaneamente incontro ad involuzione, senza lasciare sequele, perciò non richiedono trattamento. Le indicazioni alla terapia includono condizioni pericolose per la sopravvivenza (ostruzione delle vie aeree per effetto massa, compressione delle strutture nervose, compromissione cardiaca o disfunzione epatica causate da emangioma ad alto flusso, ipotiroidismo severo), compromissione funzionale dei distretti contigui alla lesione (alterazioni visive, uditive o limitazione alla nutrizione) oppure emangiomi che presentano ulcerazione, e sanguinamento ricorrente (1), (9), (12).

Tra le alterazioni visive associate all'IH, va sot-



Figura 5 - RMN encefalo con studio orbite, sequenze STIR. L'esame mostra una lesione iperintensa in contatto con la radice nasale, in presenza di fossa nasale libera e assenza di alterazioni di segnale sinusali.

tolineato il rischio di ambliopia profonda, che può determinare una deprivazione visiva grave e permanente. È fondamentale monitorare questi pazienti per identificare eventuali cambiamenti nella preferenza di fissazione, insorgenza di strabismo o segni di ambliopia, per capire quando è necessario iniziare un trattamento anti-ambliopico e una terapia per l'IH (8),(13). La chirurgia dello strabismo viene solitamente ritardata fino al completamento della terapia contro l'ambliopia e alla regressione dell'emangioma, per ridurre il rischio di complicanze emorragiche ed avere una migliore prevedibilità del risultato chirurgico; inoltre, spesso lo strabismo si risolve con la regressione del tumore e la chirurgia non è necessaria (13). L'IH profondo e misto presentano una probabilità circa tre volte maggiore di causare un'ostruzione dell'asse visivo o un danno funzionale all'occhio rispetto all'IH superficiale (2).

Nel 2008, Léauté-Labrèze e colleghi hanno reso noto quanto il propranololo, β -bloccante non selettivo utilizzato da decenni per trattare i disturbi

cardiaci nei bambini, fosse efficace e ben tollerato nella gestione dell'IH (14). Il Propranololo Cloridrato in soluzione orale è diventato ben presto il trattamento di prima linea per l'IH, nonostante il suo meccanismo d'azione sia tutt'oggi sconosciuto. Si ipotizza che la vasocostrizione, l'inibizione dell'angiogenesi, la regolazione del sistema renina-angiotensina e l'inibizione della produzione di ossido nitrico abbiano un ruolo nell'effetto terapeutico di questo farmaco sull'IH. È stato, infatti, dimostrato che i recettori β 2-adrenergici sono presenti nelle cellule endoteliali dell'IH in fase proliferativa e che il VEGF (vascular endothelial growth factor) viene soppresso quando il recettore β -adrenergico è bloccato. È stato anche suggerito che il propranololo possa impedire la differenziazione delle cellule staminali in cellule endoteliali o periciti, ridurre la contrattilità dei periciti e promuovere l'adipogenesi (1).

Una valutazione cardiologica e polmonare risultano utili nel paziente candidato ad iniziare un trattamento con propranololo, per escludere

eventuali controindicazioni sistemiche (bradicardia sinusale, ipotensione, blocco cardiaco superiore al primo grado, insufficienza cardiaca, asma bronchiale), come anche un monitoraggio intraospedaliero alla prima somministrazione (12),(15). Tra gli effetti avversi di questo trattamento, infatti, si annoverano bradicardia, ipotensione, vasocostrizione, disturbi del sonno, broncospasmo e, meno comunemente, ipoglicemia, il cui rischio di può essere ridotto al minimo effettuando la somministrazione in concomitanza con il pasto (15),(16). Il dosaggio della terapia può variare in base alla risposta e si raccomanda un follow up mensile fino ai primi segni di involuzione, e successivamente ogni 3 mesi, fino al termine del trattamento (12).

Il Timololo Maleato 0,5%, anch'esso β -bloccante non selettivo, rappresenta un trattamento topico ben tollerato, sicuro ed efficace per l'IH superficiale. Viene applicato sulla lesione due volte al giorno per tutta la fase proliferativa dell'IH e, una volta ottenuta la regressione, la somministrazione viene ridotta gradualmente, per evitare un rebound. Gli eventi avversi sono poco frequenti, per lo più locali e lievi; tuttavia, in rari casi è stato documentato l'assorbimento sistemico, associato ad effetti collaterali simili a quelli del propranololo (8),(16).

Per decenni, i corticosteroidi sistemici sono stati il cardine del trattamento dell'IH, ma sono stati ampiamente sostituiti dal propranololo poiché ha dimostrato una maggior efficacia ed un profilo di effetti collaterali più favorevole. Tuttavia, i corticosteroidi possono essere utilizzati per il trattamento in caso di controindicazioni o risposta inadeguata al propranololo orale, anche in combinazione ad esso, nonostante la loro vasta gamma di effetti collaterali.

Anche il Sirolimus, inibitore di mTOR (mammalian target of Rapamycin), rappresenta un'alternativa o un'aggiunta terapeutica al propranololo.

Si tratta di un immunosoppressore in grado di indurre una riduzione della differenziazione delle cellule staminali e bloccare la vasculogenesi e la proliferazione endoteliale (16). Tuttavia, in letteratura mancano studi sul profilo di sicurezza del Sirolimus nelle popolazioni pediatriche. Gli effetti indesiderati a cui è più comunemente associato comprendono nausea, affaticamento, mal di testa, afte orali, acne, iperlipidemia, neutropenia ipoglicemia ed epatotossicità (17). La resezione chirurgica di un IH durante la fase proliferativa non è generalmente necessaria e talvolta è sconsigliata, data la giovane età dei pazienti e l'intensa vascolarizzazione del tumore, che si associano ad un maggior rischio anestesilogico, una cospicua emorragia e una possibile compromissione funzionale dovuta a lesioni iatrogene.

La resezione viene quindi utilizzata soltanto in caso di controindicazione o fallimento della terapia farmacologica, compressione o ulcerazione. Solitamente l'intervento viene eseguito dopo i 3 anni di età, in modo che il tumore abbia avuto il tempo di evolvere, facilitando la procedura chirurgica e migliorando il risultato estetico finale (1). Inoltre, la resezione completa spesso risulta difficoltosa, a causa della natura non capsulata della lesione, e la principale complicanza dell'intervento chirurgico è la lesione iatrogena al muscolo elevatore o alla sua aponeurosi (8). Infine, l'embolizzazione può essere presa in considerazione nelle lesioni resistenti alla terapia medica, che causano compromissione d'organo o insufficienza cardiaca e sono inadatte alla chirurgia (16).

Questa procedura, se eseguita prima della resezione chirurgica, riduce la perdita di sangue intraoperatoria e aiuta a delimitare il tessuto sano dal tessuto tumorale, poiché induce una reazione infiammatoria acuta che crea edema all'interno e intorno alla lesione: questa demar-

cazione consente al chirurgo di resecare efficacemente i margini dell'emangioma (18).

In conclusione, è importante saper identificare l'IH, poiché in alcuni pazienti è necessario effettuare un trattamento precoce. In questi casi, l'approccio multidisciplinare, che coin-

volge oftalmologi, otorinolaringoiatri, chirurghi vascolari e oncologi è fondamentale per una corretta gestione dei piccoli pazienti affetti da IH complicati. Dal punto di vista oculistico, particolare attenzione dovrebbe essere prestata alla valutazione del rischio di ambliopia.

REFERENCES

1. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ, Cohen BA, Antaya RJ, et al. Diagnosis and management of infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015;136(4):e1060–104.
2. Zhao J, Huang AH, Rainer BM, Kryatova MS, Eghrari AO, Wang J, et al. Periocular infantile hemangiomas: Characteristics, ocular sequelae, and outcomes. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(6):830–4.
3. Bonafede L, Go M, Cheng J, Belcastro AA, Bellet JS, Gabr H, et al. Periocular infantile hemangioma masquerading as dacryocoele. *J AAPOS [Internet]*. 2020;24(5):326–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2020.07.001>
4. Ceisler E, Blei F. Ophthalmic issues in hemangiomas of infancy. *Lymphat Res Biol*. 2003;1(4):321–30.
5. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet [Internet]*. 2017;390(10089):85–94. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00645-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00645-0)
6. Ding Y, Zhan J, Shi Z, Yu R, Xiang F, Jing X. Risk factors for infantile hemangioma : a meta analysis. *World J Pediatr [Internet]*. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00327-2>
7. Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LCF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2021;85(6):1379–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.019>
8. Koka K, Patel BC. Capillary Infantile Hemangiomas. *StatPearls [Internet]*. 2019; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855837>
9. Tavakoli M, Yadegari S, Mosallaei M, Aletaha M, Salour H, Lee W. Infantile periocular hemangioma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017;12(2):205–11.
10. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, Kavanaugh A, Chambers CD. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res*. 2017;109(11):809–15.
11. Spence-Shishido AA, Good W V, Baselga E, Frieden IJ. Hemangiomas and the eye. *Clin Dermatol*. 2015;33(2):170–82.
12. Smithson SL, Rademaker M, Adams S, Bade S, Bekhor P, Davidson S, et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol*. 2017;58(2):155–9.
13. Setabutr P, Bang G. Periocular capillary hemangiomas: Indications and options for treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17(2):121.
14. Christine Léauté-Labrèze MD, Eric Dumas de la Roque MD, Thomas Hubiche MD, Franck Boralevi, M.D. PD. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649–51.
15. Naughton A, Ong AY, Hildebrand GD. Safe and effective treatment of intracranial infantile hemangiomas with beta-blockers. *Pediatr Rep*. 2021;13(3):347–56.
16. Sebaratnam DF, Rodríguez Bandera A I., Wong LCF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2021;85(6):1395–404. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.020>
17. Dávila-Osorio VL, Iznardo H, Roé E, Puig L, Baselga E. Propranolol-resistant infantile hemangioma successfully treated with sirolimus. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(4):684–6.
18. Menapace D, Mitkov M, Towbin R, Hogeling M. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr Radiol [Internet]*. 2016;46(11):1494–506. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-016-3643-6>



Marco Leozappa*, Giuseppe Durante**

* Direttore UOS Chirurgia VitreoRetinica, Ospedale "Perrino", Brindisi

** Direttore UOC Oculistica, Ospedale "Perrino", Brindisi



“Small-size ILM-inverted flap” nel trattamento del foro maculare lamellare

ABSTRACT

Scopo: Descrivere una tecnica chirurgica modificata per il trattamento del foro maculare lamellare (LMH). In questa tecnica viene prima rimossa la Membrana Epiretinica (ERM), risparmiando la sua parte perifoveale, che viene inserita all'interno della deiscenza maculare; successivamente un lembo di Membrana Limitante Interna (ILM) viene pelato temporalmente alla fovea e capovolto sopra di essa. Viene quindi eseguito uno scambio fluido-aria per stabilizzare i flaps all'interno del foro.

Conclusioni: I risultati hanno mostrato che la vitrectomia con peeling di ERM e l'uso di un piccolo lembo di ILM è una metodica efficace e sicura per il trattamento dell'LMH.

Keywords: Foro maculare lamellare, inverted flap, vitrectomia

Introduzione

Il foro maculare lamellare (LMH) è un difetto della macula non a tutto spessore, che porta a una progressiva perdita della vista e metamorfopsia. L'OCT (SD-OCT) consente di analizzare meglio le caratteristiche di questa lesione. Sulle immagini OCT, il foro maculare lamellare è caratterizzato da un contorno foveale irregolare, un'interruzione nella fovea interna, deiscenza della retina foveale interna dalla retina esterna e l'assenza di un difetto foveale a tutto spessore (1-5).

Diverse tecniche sono state proposte per il trattamento del foro maculare lamellare. Lo scopo del trattamento chirurgico è eliminare le forze

di trazione responsabili della deiscenza nella zona foveale. Questa serie di casi descrive i risultati del trattamento chirurgico del foro maculare lamellare con una procedura chirurgica di rimozione dell'ERM associata alla rimozione di un piccolo lembo di ILM.

Per nostra conoscenza, il metodo chirurgico illustrato in questo articolo non è stato precedentemente descritto.

Casi clinici

Paziente 1

Un uomo di 70 anni si è presentato con sintoma-

tologia di riduzione del visus e metamorfopsie nell'occhio sinistro da circa un anno.

Il paziente presentava ipertensione arteriosa; non aveva mai subito interventi chirurgici agli occhi né aveva mai subito traumi oculari.

La sua migliore acuità visiva corretta (BCVA) era 20/100 nell'occhio sinistro, con scotoma centrale.

L'esame del segmento anteriore era non significativo.

Il test di Amsler è risultato positivo per metamorfopsia e scotoma centrale nell'occhio sinistro.

Era presente una cataratta corticonucleare di grado lieve.

L'esame del fundus ha rilevato un difetto foveale di forma ovale.

La lunghezza assiale era di 22,84 mm.

L'esame con tomografia a coerenza ottica (OCT) in occhio sinistro ha mostrato un contorno foveale irregolare, deiscenza della retina foveale interna dalla retina esterna, assenza di un difetto foveale a tutto spessore; era presente una membrana epiretinica atipica (Fig. 1).

Lo stato clinico era compatibile con la diagnosi di foro maculare lamellare, secondo i criteri definiti da Witkin et al. [1].

Paziente 2

Una donna di 74 anni presentava un calo visivo in occhio sinistro da alcuni anni.

L'acuità visiva preoperatoria era di 20/200.

Aveva una storia di ipertensione e iperlipidemia. L'esame obiettivo non mostrava anomalie del segmento anteriore e evidenziava presenza di cataratta corticonucleare di grado lieve. La lunghezza assiale era di 22,98 mm.

La fundoscopia ha mostrato una lesione foveale di forma ovale associata a pieghe retiniche e tortuosità dei vasi retinici paramaculari sottostanti. L'OCT preoperatorio (Fig. 2) ha mostrato un'ampia cavitazione iporiflettente intraretinica foveale e presenza di un ERM iperriflettente; sul bordo nasale l'ERM appariva più spesso, e in quest'area erano evidenti spazi cistici iporiflettenti all'interno del bordo foveale.

Tecnica chirurgica

Entrambi i pazienti sono stati sottoposti allo stesso intervento chirurgico.

L'anestesia retrobulbare è stata indotta con lidocaina al 2%, la congiuntiva è stata disinfettata con iodio-povidone al 5%, la cannula inferotemporale è stata inizialmente posizionata 4 mm

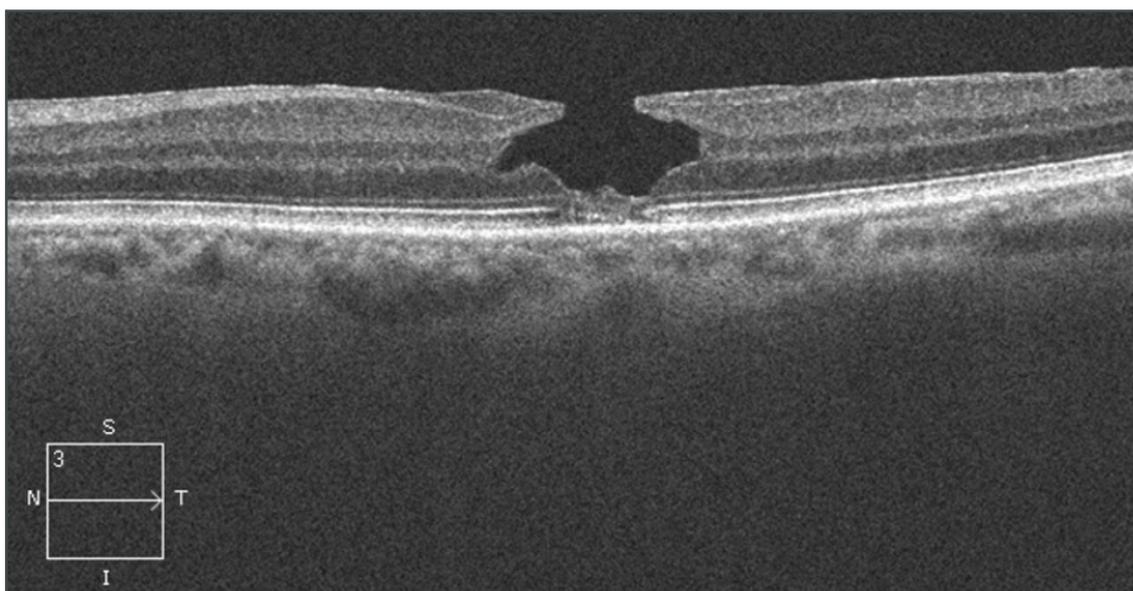


Figura 1 - L'immagine OCT dell'occhio sinistro del paziente 1 mostrava un contorno foveale irregolare, cavitazione intraretinica e un ERM "atipico".

posteriormente al limbus; la facoemulsificazione e l'impianto di lente intraoculare (IOL) sono state eseguite attraverso un'incisione corneale chiara di 2,2 mm.

Dopo l'intervento di cataratta, i trocars supertemporale e supernasale sono stati posizionati 3,5 mm posteriormente al limbus.

I pazienti sono stati sottoposti a Vitrectomia Via Pars Plana 25 Gauge utilizzando il sistema CONSTELLATION® (Alcon, Novartis Int AG, Hünenberg, Svizzera).

Dopo la vitrectomia del core e induzione del distacco di vitreo posteriore (PVD), la superficie del polo posteriore è stata colorata utilizzando colorante Dual Dye (0,125 mg di brilliant blue G, 0,65 mg di blu di bromfenolo; Brilliant Peel, Fluoron GmbH).

L'ERM è stata pelata con una pinza a presa terminale; la membrana è stata rimossa in senso centripeto, in modo da lasciarla aderente attorno alla fovea; la membrana è stata quindi tagliata con il vitrectomo, in modo da ridurne le dimensioni e posizionarla all'interno dell'area di deiscenza foveale; dopo questa manovra è stata nuovamente effettuata una colorazione retinica, per colorare l'ILM.

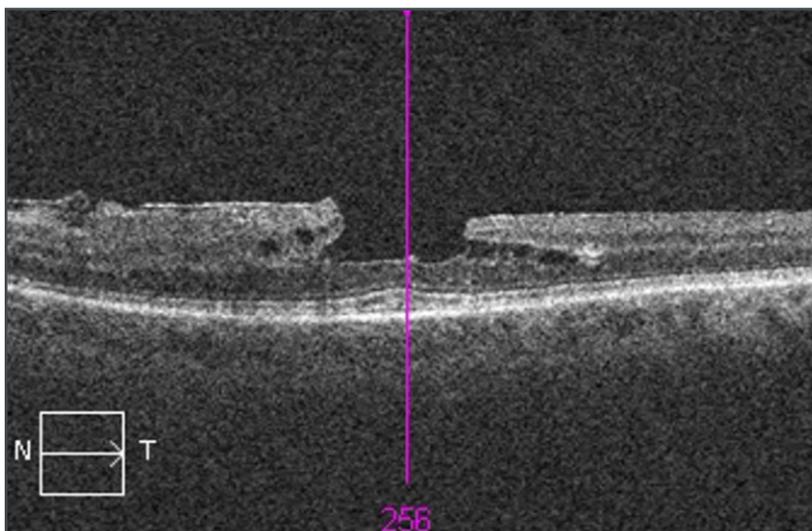


Figura 2 - L'immagine OCT dell'occhio sinistro del paziente 2 mostrava scissione intraretinica foveale, spazi cistici iporiflettenti all'interno del bordo nasale e un ERM "tipico".

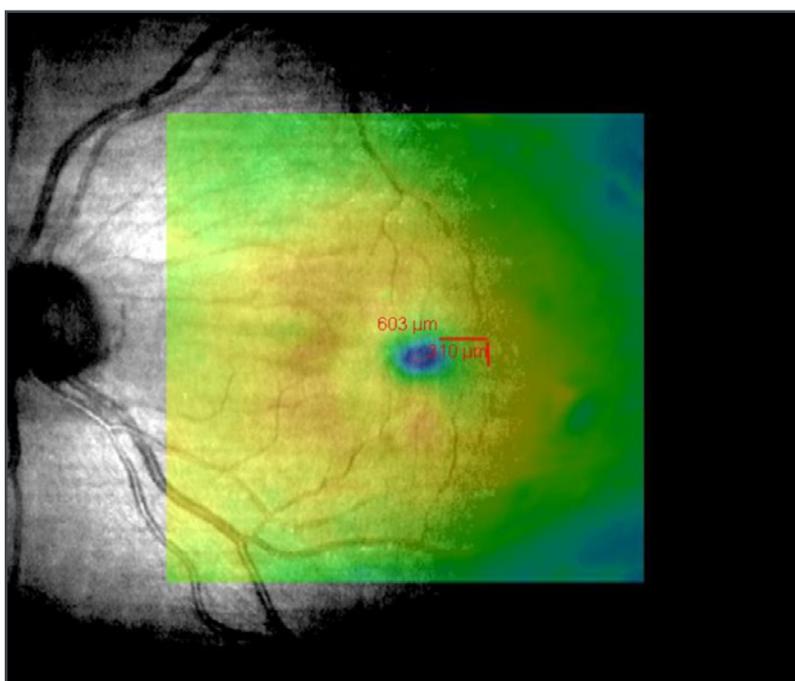


Figura 3 - Questa immagine mostra l'area di peeling ILM; il peeling era molto limitato nello spazio al fine di preservare l'ILM nelle restanti aree perifoveali.

Un lembo di ILM di piccole dimensioni (circa 600x100 micron) è stato rimosso temporaneamente alla fovea, mantenendolo aderente al bordo del foro ed inserito al centro del foro, con la tecnica del lembo ILM invertito (Fig. 3).

L'ILM della restante area perifoveale non è stata pelata. È stato eseguito uno scambio fluido-aria, mantenendo il flusso in direzione nasale al disco

ottico, per evitare la dislocazione del lembo. Il paziente è stato istruito sulla necessità di mantenere una posizione a faccia in giù nel periodo postoperatorio.

Risultati

Dopo l'intervento chirurgico, entrambi i pazienti sono stati sottoposti a esame oftalmoscopico, esame dell'acuità visiva e OCT.

Entrambi i pazienti hanno mostrato 7 giorni dopo l'intervento un miglioramento della BCVA nell'occhio trattato; nel paziente 1 il BCVA post-operatorio era 20/40, il paziente 2 aveva un BCVA di 20/80.

Entrambi i pazienti hanno riportato una significativa riduzione dello scotoma centrale. L'esame del fondo oculare ha rivelato la scomparsa del difetto foveale, e questo aspetto è stato dimostrato anche dall'OCT. Gli esami

OCT postoperatori sono stati eseguiti dopo il completo riassorbimento dell'aria (Fig. 4a, 4b).

Discussione

Il foro maculare lamellare è un difetto maculare a spessore parziale, che porta a perdita visiva e metamorfopsie; l'OCT consente di differenziare due tipi di ERM associati a foro maculare lamellare: un ERM convenzionale (che si trova comunemente nel pucker maculare) e un ERM atipico (noto con vari nomi: proliferazione densa, epiretinica o degenerativa) [5-6].

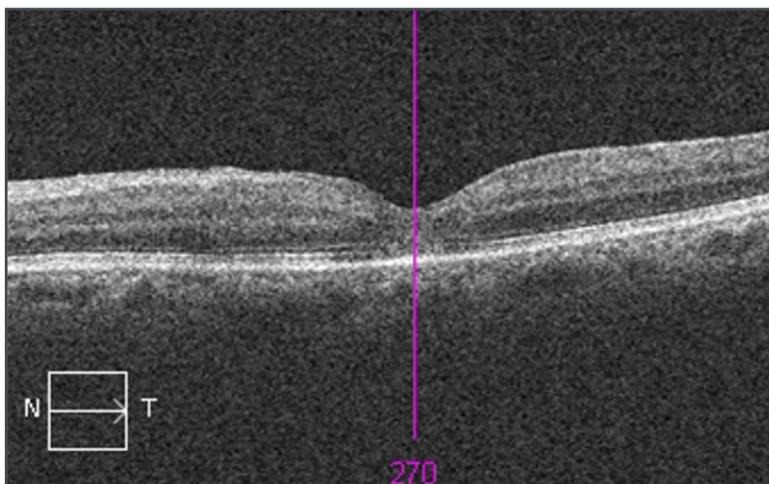


Figura 4a - OCT postoperatorio ha mostrato nel paziente 1 la completa scomparsa del difetto foveale e dell'ERM; il profilo retinico è apparso regolare e continuo in tutti gli strati retinici.

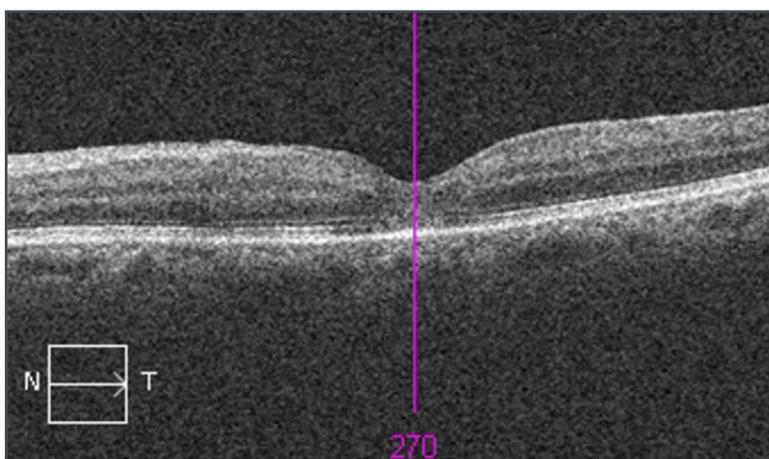


Figura 4b - Il paziente 2 presentava una quasi completa scomparsa della cavitazione intraretinica; c'erano piccoli spazi iporiflettenti immediatamente sotto il lembo invertito.

Un intervento chirurgico è generalmente più spesso raccomandato in presenza di una componente di trazione comprendente il tessuto epimaculare come si vede negli pseudofori con o senza separazione intraretinica [7].

L'obiettivo dell'intervento chirurgico è quello di rilasciare il più possibile le trazioni che possono essere responsabili della deiscenza intraretinica, al fine di ricompattare gli strati retinici e avvicinare i bordi del foro maculare lamellare. La rimozione dell'ERM e dell'ILM può indurre la chiusura del foro maculare lamellare ma il pe-

ling chirurgico può causare danni iatrogeni alle cellule di Müller con conseguente alterazione della struttura retinica e possibile evoluzione a foro maculare a tutto spessore (FTMH) [8-9]. Shiraga et al. [10] descrivono una tecnica di trattamento chirurgico del foro maculare lamellare che evita la rimozione di ERM e ILM.

La tecnica del lembo invertito (inverted flap) è un metodo attualmente utilizzato nel trattamento di grandi fori, che consente di creare un supporto per la proliferazione delle cellule di Muller all'interno della fovea, fornisce un'impalcatura per la gliosi retinica e può facilitare la formazione di ponti tra le pareti dell'MH sotto il lembo [11].

Nella nostra serie di casi qui descritti abbiamo

eseguito un peeling completo dell'ERM, inserendo parte dell'ERM nella zona foveale e coprendola con un piccolo lembo di ILM.

In questo modo si ritiene di eliminare completamente le forze di trazione indotte dall'ERM; il peeling parziale e limitato dell'ILM consente di ottenere una copertura nell'area del difetto foveale, e di favorire la proliferazione delle cellule di Muller, ma consente di evitare che una rimozione più estesa dell'ILM possa indurre una successiva formazione di un foro maculare a tutto spessore.

Saranno necessari ulteriori studi per confrontare l'efficacia e la sicurezza di questa tecnica rispetto ad altri tipi di procedure nel trattamento della il foro maculare lamellare.

REFERENCES

1. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, et al. Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahigh resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2006; 113(3):388–397.
2. Michalewska Z, Michalewski J, Odrobina D, Nawrocki J. Nonfull-thickness macular holes reassessed with spectral domain optical coherence tomography. *Retina* 2012;32(5):922–929.
3. Gaudric A, Aloulou Y, Tadayoni R, Massin P. Macular pseudoholes with lamellar cleavage of their edge remain pseudoholes. *Am J Ophthalmol* 2013;155(4):733–742.
4. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, for the International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN\$OCT consensus. *Ophthalmology* 2014;121(8):1572–1578.
5. Frisina R, Pilotto E., Midena E. Lamellar Macular Hole: State of the Art. *Ophthalmic Res.* 2019;61(2):73-82.
6. S E Cchung, J-H Lee, S W Kang et al. Characteristics of epiretinal membranes according to the presence or absence of posterior vitreous detachment *Eye (Lond)*. 2011 Oct; 25(10): 1341–1346.
7. Haritoglou C, Tadayoni R, Hubschman JP. Lamellar macular hole surgery – current concepts, future prospects *Clin Ophthalmol.* 2019 Jan 8;13:143-146.
8. Wolf S, Schnurbusch U, Wiedemann P, et al.. Peeling of the basal membrane in the human retina: ultrastructural effects. *Ophthalmology.* 2004 Feb;111(2):238–43.
9. Kumar K, Chandnani N, Raj P et al. Clinical outcomes of double membrane peeling with or without simultaneous phacoemulsification/gas tamponade for vitreoretinal-interface-associated (VRI) disorders. *Int Ophthalmol.* 2016 Aug;36(4):547-56.
10. Shiraga F, Takasu I, Fukuda K et al. Modified vitreous surgery for symptomatic lamellar macular hole with epiretinal membrane containing macular pigment. *Retina.* 2013 Jun; 33(6):1263–9.
11. Takai Y, Tanito M, Sugihara K et al. The Role of Single-Layered Flap in Temporal Inverted Internal Limiting Membrane Flap Technique for Macular Holes: Pros and Cons. *J Ophthalmol.* 2019 Article ID 5737083.



Barbara Parolini¹, Veronika Matello¹, Matteo Ripa²,
Teresa Florit³, Lorenzo Motta², Rino Frisina⁴



¹ Eyecare Clinic, Crystal Palace, Brescia

² Department of Ophthalmology, William Harvey Hospital, East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust, Ashford (UK)

³ Istituto clinico San Rocco, Brescia

⁴ UOC Oculistica - Dipartimento di Chirurgia Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza

OCT widefield e ultra widefield nella pratica clinica. Vasta casistica in esperienza real-life

ABSTRACT

Background: Questo studio riporta i vantaggi della tecnologia di indagine retinica di tipo wide-field (WF) e ultrawidefield (UWF). In particolare viene descritta l'utilità della tomografia a coerenza ottica (OCT), dell'angiografia con tomografia a coerenza ottica (OCTA) e della retinografia WF e UWF nella gestione di diverse malattie vitreoretiniche nella vita reale dopo analisi di ampia casistica.

Metodi: Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo di una serie di casi che ha coinvolto 1472 occhi sottoposti a scansioni della retina con Canon Xephilio® OCT-S1 a partire dal Luglio 2020, presso la Clinica Oculistica (Brescia, Italia). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esami oftalmologici di routine insieme a retinografia del fondo oculare a colori WF e UWF con Clarus 500TM (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublino, CA, USA) e Xephilio® OCT-S1. WF SS-OCT, UWF-OCT, WF-OCTA e UWF-OCTA sono stati acquisiti utilizzando Xephilio® OCT-S1.

Risultati: Abbiamo analizzato 122 lesioni retiniche periferiche, 144 distacco di retina, 329 occhi miopi alti, 37 casi pediatrici, 60 retinopatie vascolari, 15 lesioni coroideali e 90 occhi come follow-up post chirurgia vitreoretinica. L'OCT-S1 è stato esame affidabile e diagnostico per lesioni periferiche, casi pediatrici e di miopia elevata, e ha influenzato significativamente la gestione nel 10% dei casi e il follow-up postoperatorio.

Conclusioni: L'imaging WF e UWF può aiutare nella gestione di diverse malattie vitreoretiniche, diventando uno strumento indispensabile per incrementare qualità e velocità di gestione dei pazienti.

Keywords: lesioni coroideali; miopia elevata; lesioni periferiche; retinoschisi; swept-source optical coherence tomography; distacco di retina; ultrawide-field optical coherence tomography; malattie vitreoretiniche; wide-field optical coherence tomography; wide-field optical coherence tomography angiography.

Introduzione

Ricordate quando arrivarono le prime immagini di tomografia a coerenza ottica (OCT)?

Nessuno credeva che avrebbero portato a informazioni aggiuntive utili rispetto a quanto visibile

in lampada a fessura (LAF). Ora non si può farne a meno e vorremmo idealmente un OCT disponibile accanto ad ogni LAF.

Perché avere la scansione tomografica crea la certezza della normalità rispetto alla lesione,

con una significatività di risultato molto maggiore all'immagine en-face colore offerta anche da LAF con lente a contatto.

Da quando Huang ha pubblicato le prime immagini OCT della retina nel 1991¹, l'OCT è notevolmente progredito negli ultimi tre decenni. Gli strumenti OCT sono stati ampiamente utilizzati in oftalmologia soprattutto dall'introduzione commerciale di SD-OCT nel 2006, che aveva maggiore velocità e sensibilità rispetto al Time Domain² – OCT (TD)-OCT.

In seguito, l'OCT di terza generazione, l'OCT swept-source (SS-OCT), avvalendosi di una ancor maggiore velocità di scansione (100 kHz) e penetrazione dei tessuti, ha consentito per la prima volta l'imaging e la valutazione quantitativa della coroide^{3,4} e del vitreo, insieme ad una migliore penetrazione attraverso la cataratta e altre opacità dei mezzi⁵.

Allo stesso modo, ricordate quando arrivarono le prime immagini di angioOCT?

Nessuno credeva che avrebbero portato davvero informazioni aggiuntive utili rispetto alla angiografia. Eppure ora, dopo anni, abbiamo imparato ad apprezzare la bellezza della immediatezza e della non invasività dell'esame e, al tempo stesso, la quantità di informazioni aggiuntive offerte per la capacità di analizzare per strati la retina e la coroide⁶.

Così come era stato con i primi OCT e poi angio-OCT, la stessa perplessità e sorpresa è arrivata con l'avvento della tecnologia widefield (WF) sia nell'immagine del fondo a colori sia nell'OCT^{7,8}. Siamo ancora nella fase in cui molti colleghi si chiedono forse che ruolo abbia e quali informazioni aggiuntive reali possa dare rispetto a guardare la retina con la lente a contatto panoramica o con gli OCT attualmente disponibili.

Di fatto, usando questa tecnologia nella real-life di routine, abbiamo scoperto come dopo un po' di uso continuativo, non se ne possa più fare a

meno per tutta una serie di vantaggi che vogliamo qui elencare.

Passare da un con campi di visione da 30° a 80° dell'widefield (WF) e poi fino a 130° dell'ultra-wide-field (UWF) sia al colore che in OCT che in angioOCT cambia il modo di affrontare l'analisi del segmento posteriore. [13,14]. Abbiamo imparato ad apprezzare non solo l'importanza della immagine WIDE ma anche della immagine DEEP, ossia la possibilità di valutare nel suo insieme il segmento posteriore dal vitreo alla coroide in tutto il suo spessore, indispensabile ad esempio negli occhi miopi lunghi, nelle patologie legate alla coroide (neoformazioni, pachicoroide), e nello studio del nervo ottico.

Abbiamo, quindi, condotto uno studio mirato a segnalare i vantaggi dell'imaging WF e UWF nella pratica clinica. La strumentazione a nostra disposizione consisteva e consiste tuttora nel retinografo Clarus 500 (Zeiss) che offre colore, autofluorescenza e infrarosso e nell'OCT SS-OCT Xephilio S1 (Canon, Tokyo, Giappone).

L'OCT Xephilio S1 ha una lunghezza d'onda di 1060 nm può acquisire immagini WF-OCTA fino a 23×20 mm con una singola fotografia in un tempo limitato (100.000 A-scan/secondo)

Abbiamo raccolto dati in particolare su:

1. *efficacia di OCT e OCTA WF- e UWF nella valutazione delle malattie vitreoretiniche e coroidali la cui diagnosi non potrebbe essere raggiunta con nessun altro esame clinico o strumentale.*
2. *efficacia nel raggiungere una diagnosi rapida e affidabili in casi difficili come pazienti pediatrici, con miopia elevata, non collaboranti o occhi di pazienti che erano stati recentemente sottoposti a chirurgia vitreoretinica.*

Da Luglio 2020, abbiamo raccolto immagini su circa 4000 occhi.

Lo studio con raccolta di dati, che poi è stato pubblicato, si è concentrato su 768 persone

(358 maschi (46,61%) e 410 femmine (53,39%) per 1472 occhi (735 OD e 737 OS), la cui età media era 59,6 (5-94). Le scansioni sono state acquisite includendo i pazienti viste in un periodo di tempo compreso tra marzo 2021 e dicembre 2021 presso la nostra clinica oculistica (Eyecare Clinic, Brescia, Italia).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esami oftalmologici di routine insieme a retinografia del fondo oculare a colori WF e ultra-widefield (UWF) con Clarus 500™, (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublino, CA, USA) e Xephilio® OCT-S1. WF SS-OCT, UWF-OCT, WF-OCTA e UWF-OCTA sono stati acquisiti utilizzando Xephilio® OCT-S1.

Tutti i pazienti sono stati studiati utilizzando dodici modelli di scansione radiale in sezione trasversale da 23 mm ad acquisizione singola a intervalli di 15°. La lunghezza della linea di scansione era di 23 mm in direzione orizzontale e 20 mm in direzione verticale e la profondità di scansione era di 5,3 mm. Sono state ottenute scansioni trasversali e lunghe scansioni radiali centrate sulla fovea e sul punto medio tra l'equatore e la retina periferica.

Le scansioni della mappa sono state eseguite con 256 singole scansioni orizzontali nella regione di interesse.

L'UWF-OCT raggiunge i 31 mm e un angolo di visione di 110°. La sorgente luminosa a 1060 nm consente al segnale di penetrare nella retina, nella coroide e nella sclera con una profondità di scansione di 5,3 mm. La gamma di messa a fuoco va da -20 a +15 diottrie. Le immagini possono essere

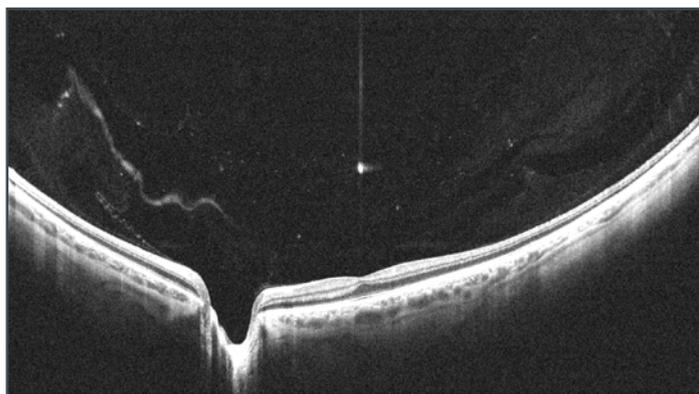


Figura 1 - OCT WF mostra il profilo di retina coroide sclera e il nervo ottico. Il vitreo appare completamente adeso e contiene opacità a forma disomogenea filiformi o puntiformi compatibili con i corpi mobili riferiti dal Paziente

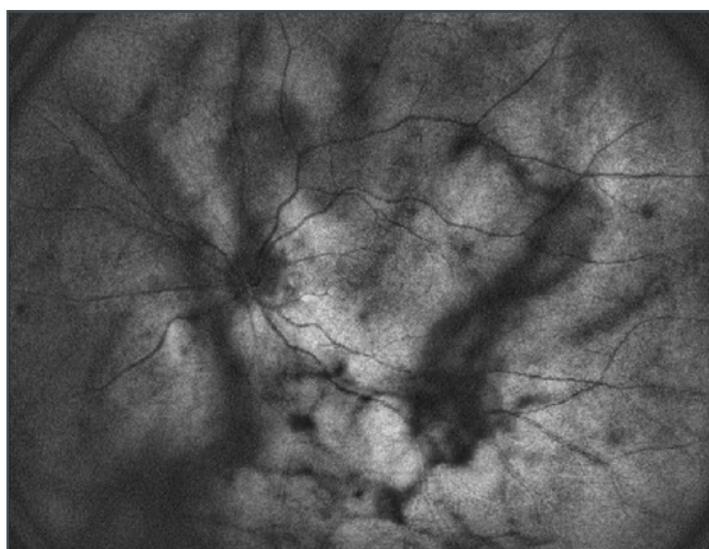


Figura 2 - Immagine SLO ottenuta dall'OCT. L'immagine enface mostra il fondo oculare con sovrapposizione di opacità a forma disomogenea filiformi o puntiformi compatibili con i corpi mobili riferiti dal Paziente.

acquisite con un diametro della pupilla di 2,5 mm. Le immagini WF-OCTA sono state ottenute scansionando aree di diverse dimensioni che andavano da piccole aree (3 x 3 mm, 10°) ad aree molto grandi (23 x 20 mm, 80°). Un UWF-OCTA è stato ottenuto raccogliendo diverse immagini e creando un mosaico di 31 x 27 mm (110°). L'immagine del fondo oculare Clarus 500™ è stata acquisita da un cSLO con ottica confocale parziale. Una singola immagine e due immagini del fondo oculare sono state registrate da

due diversi angoli visivi orizzontali utilizzando una luce di fissazione interna. Queste due immagini sono state unite automaticamente per creare un'immagine di montaggio WF/UWF. L'immagine confocale Xephilio® OCT-S1 (Scanning Laser Ophthalmoscope, SLO: 780 nm) è stata ottenuta insieme a ciascun esame OCT. L'immagine di proiezione, basata sulla scansione OCT, è stata ottenuta dalla raccolta di tutti gli A-scan e dalla riflettività dei vari strati.

Di seguito vengono elencati i nostri commenti per gruppi di condizione oculare rilevata

Corpi mobili e distacco posteriore di vitreo

I corpi mobili sono stati rilevati come immagini iper-riflettenti con modelli non omogenei su OCT (Fig. 1) e come ombre scure sull'immagine WF-SLO (Fig. 2)⁹. Su 644 occhi con corpi mobili, solo 131 riferivano sintomi. L'OCT WF ha permesso di diagnosticare un distacco posteriore di vitreo (DPV) completo in 571 occhi (39%) (Fig. 3), un DPV parziale, distaccato dalla macula o dalla papilla, (Fig. 4) in 69 occhi (5%) e nessun DPV in 560 occhi (38%). La cavità vitrea appariva omogenea e otticamente vuota in 272 (18%) occhi vitrectomizzati (Fig. 5).

Nonostante sia facilmente diagnosticato con l'ecografia, il L'OCT WF può aiutare a rilevare il DPV in meno tempo e con maggior certezza rispetto agli ultrasuoni. Inoltre, l'ecografia oculare richiede pazienti più cooperanti e operatori qualificati poiché potrebbe essere difficile differenziare un distacco retinico da quello vitreale a seconda dell'angolo di visualizzazione. È inoltre estremamente utile analizzare simulta-

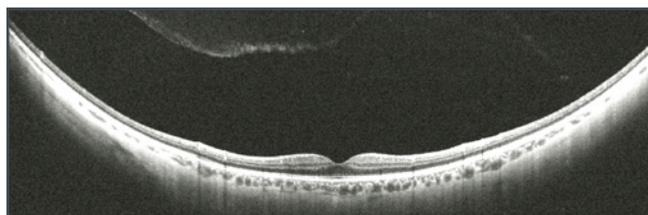


Figura 3 - OCT WF mostra il profilo di retina coroide sclera normali. Il vitreo appare completamente staccato in posizione anteriorizzata.

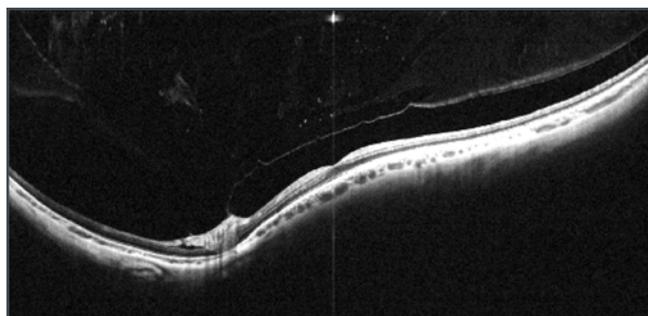


Figura 4 - OCT WF mostra il profilo di retina coroide sclera normali. Il vitreo appare staccato in posizione anteriorizzata ma ancora adeso alla papilla. Il vitreo contiene opacità a forma disomogenea filiformi o puntiformi compatibili con i corpi mobili riferiti dal Paziente.

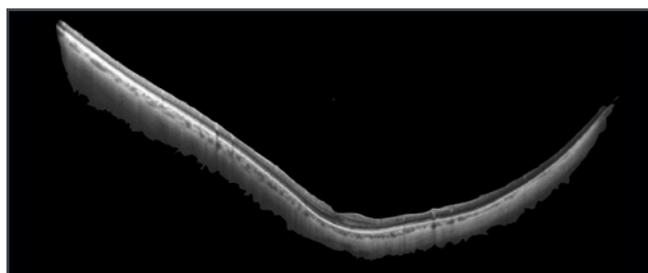


Figura 5 - OCT WF mostra il profilo di retina coroide sclera normali. La camera vitrea appare otticamente vuota perché il vitreo è stato rimosso da vitrectomia.

neamente la presenza assenza del distacco di vitreo in relazione a dettagli precisi visibili sulla retina periferica. Significativo è stato rilevare che il DPV era presente solo nel 66% dei pazienti con corpi mobili sintomatici, mentre molti pazienti con corpi mobili avevano il vitreo totalmente o parzialmente adeso (Fig. 1, 4).

Pertanto, possiamo concludere che la diagnosi di DPV è sistematicamente sovrastimata con l'esame del fondo oculare standard in presenza di corpi mobili vitreali.

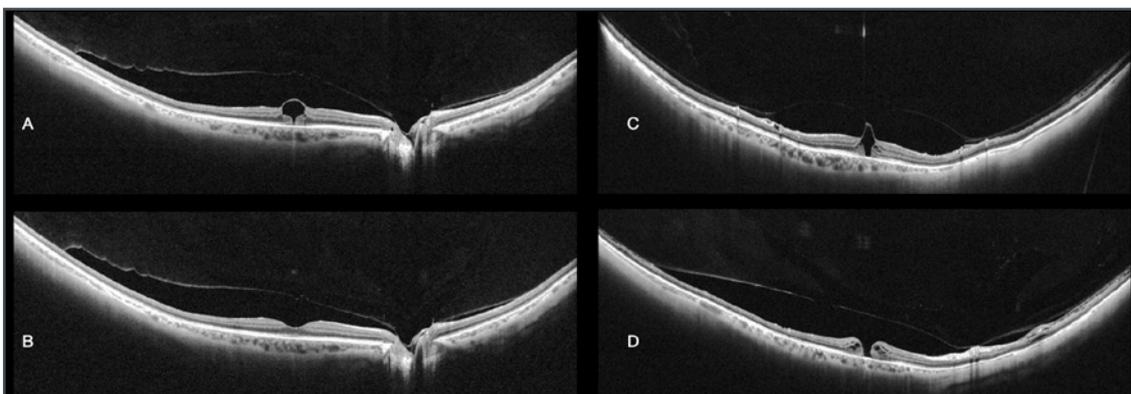


Figura 6 - OCT WF mostra il profilo di retina coroide sclera.

- Il vitreo appare staccato dalla macula e adeso alla papilla. È visibile un foro parziale esterno con mantenimento di continuità della retina interna, causato verosimilmente da una anomala adesione vitreofoveale già rilasciata.
- Paziente mostrato in A. Il vitreo appare staccato dalla macula e adeso alla papilla. Il profilo foveale è completamente restaurato a distanza di 2 mesi dall'OCT precedente.
- Altro caso. Il vitreo appare in via di separazione dalla retina ma ancora adeso alla fovea e alla papilla. È visibile un foro parziale esterno con mantenimento di continuità della retina interna, causato verosimilmente da una anomala adesione vitreofoveale già rilasciata.
- Stesso caso mostrato nella figura C. Il vitreo appare staccato dalla macula e adeso alla papilla. È visibile un foro totale, causato da una anomala adesione vitreofoveale rilasciata.

DPV anomalo

OCT-S1 ha rilevato la posizione e l'estensione delle aderenze e delle trazioni anomale vitreoretiniche, in tutte quelle condizioni che hanno portato a lesioni maculari come conseguenza di un DPV anomalo (Fig. 6).

OPACITÀ VITREALI E CELLULARITÀ

Emovitreo

Le scansioni L'OCT WF sono state ottenute in 11 occhi affetti da emovitreo di diversa densità. Non è stato possibile ispezionare completamente il fondo oculare mediante biomicroscopia con LAF né con retinografia in nessuno dei casi. La cellularità derivata dal sangue è stata vista in OCT come punti multipli e aggregati ed è stato possibile

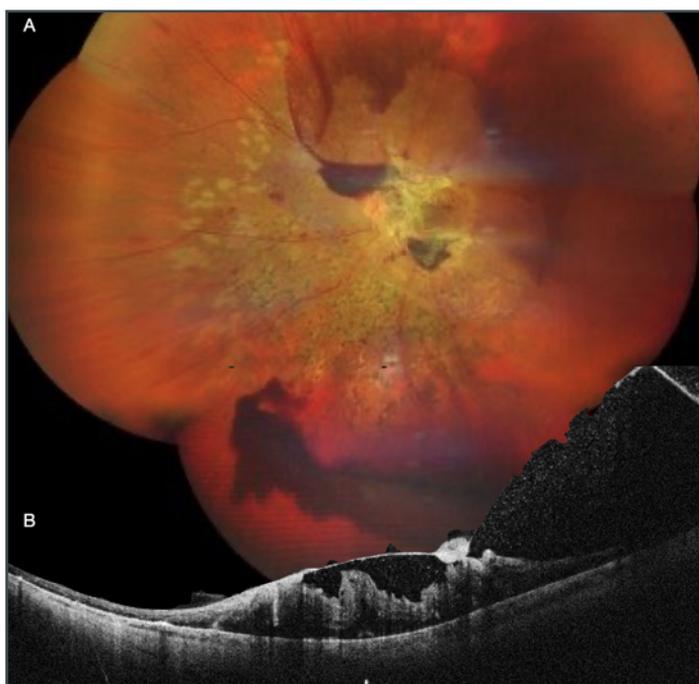


Figura 7

- Retinografia panoramica che mostra una grave retinopatia diabetica parzialmente laser trattata con emovitreo, emorragie preretiniche e intraretiniche, membrane fibrovascolari maculari.
- OCT WF attraverso la macula dal nasale inferiore al temporale superiore. È possibile osservare il sangue come sostanza iperriflettente che si appoggia alla retina, la quale si evidenzia accollata. Si notano inoltre le pieghe retiniche e la trazione indotta dal vitreo adeso e dalle membrane fibrovascolari. La ricostruzione dei dettagli è molto ricca nonostante le opacità nel vitreo.

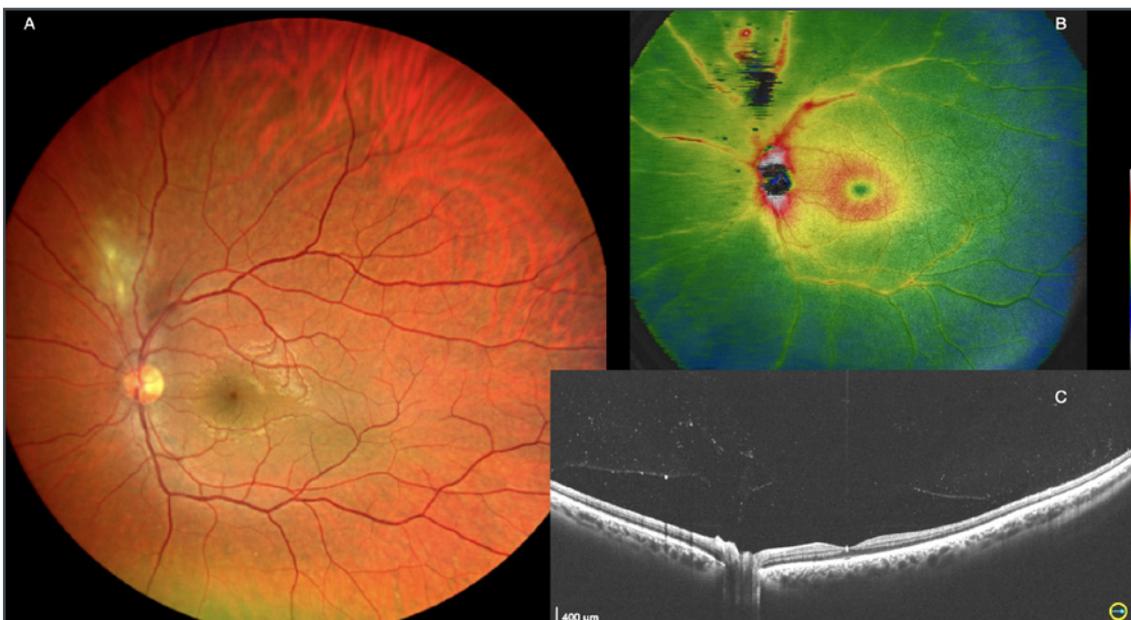


Figura 8 - Retinite da Toxoplasmosi.

- Retinografia panoramica WF che mostra un focoloia di retinite superiore alla papilla. Il visus è 9-10\10.
- OCT WF. La mappa degli spessori mostra un aumento di spessore del tessuto retinico, lieve in macula e significativo nel settore lesionale.
- OCT WF B scan passante attraverso la papilla e la macula. Il profilo di retina corioide e sclera è nei limiti di norma. Il vitreo è staccato dal polo posteriore e mostra una fine cellularità, più concentrata sopra alla papilla.

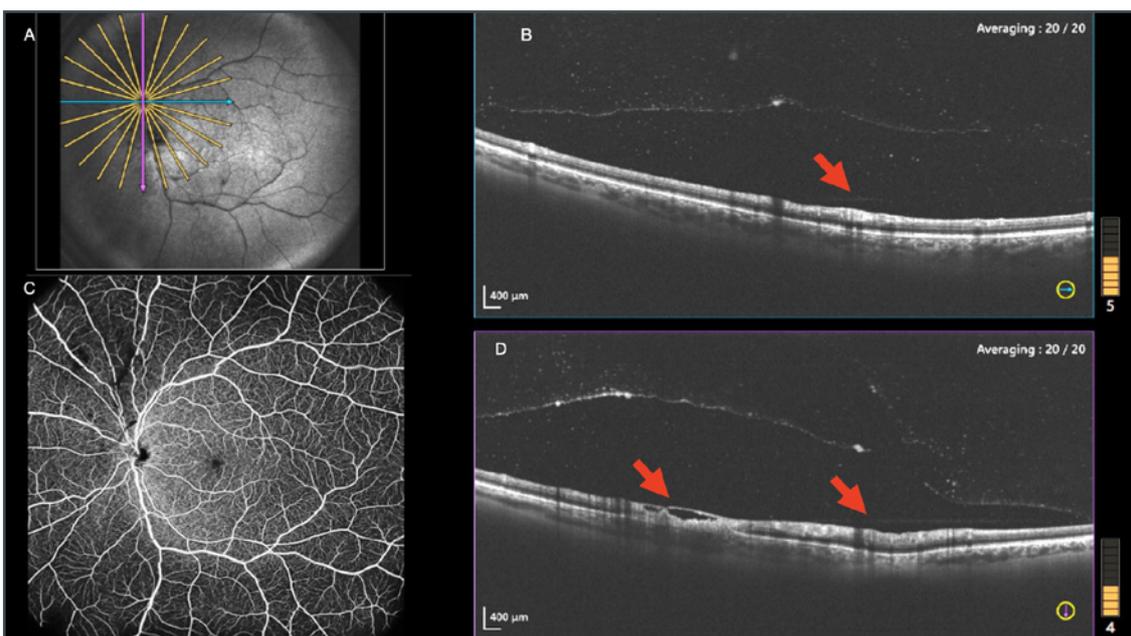


Figura 9 - Retinite da Toxoplasmosi (stesso caso della Fig. 8).

- OCT WF SLO. L'immagine mostra il livello della scansione B-scan blu, orizzontale (B), e rosa verticale (D).
- OCT WF B scan passante attraverso la lesione. La segmentazione della retina è alterata solo in corrispondenza della lesione (freccia). Il vitreo è adeso sopra la lesione e ricco di cellularità fine.
- AngioOCT WF, che appare normale a livello dello strato dei capillari retinici superficiali. Si notano opacità prelesionali.
- OCT WF B scan passante attraverso la lesione. La segmentazione della retina è alterata solo in corrispondenza della lesione (freccia). Il vitreo è adeso sopra la lesione e ricco di cellularità fine.

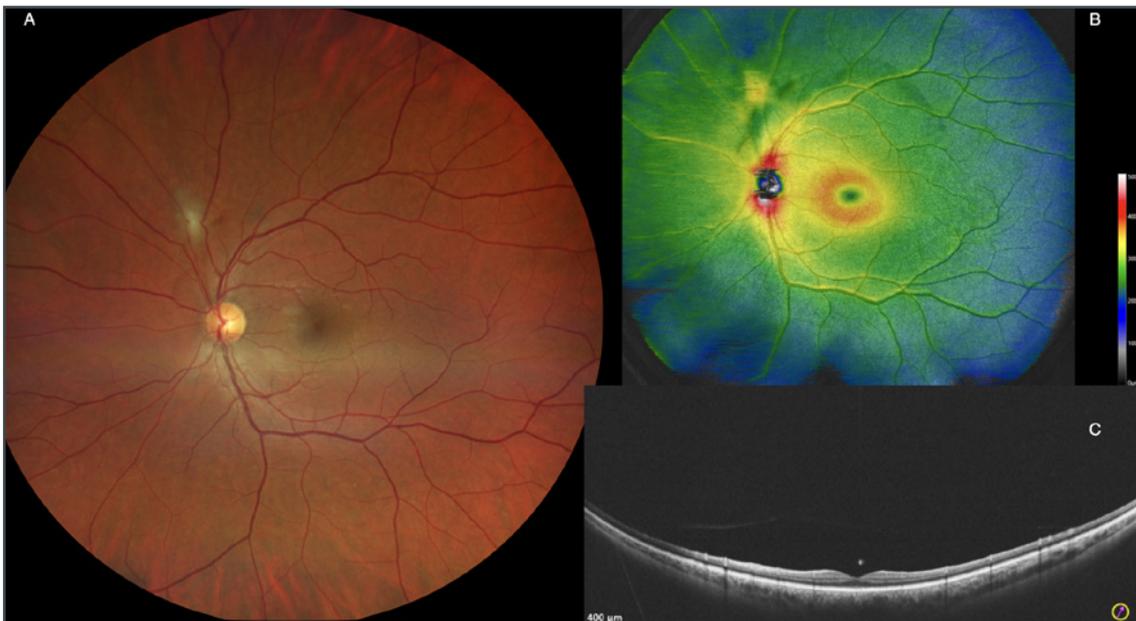


Figura 10 - Retinite da Toxoplasmosi (stesso caso della Fig 8), 3 settimane dopo trattamento.

- a) Retinografia panoramica WF che mostra la riduzione del focolo di retinite superiore alla papilla. Il visus è 10\10.
- b) OCT WF. La mappa mostra la riduzione degli spessori del tessuto retinico sia in macula e nel settore lesionale.
- c) OCT WF B scan passante attraverso la macula. Il profilo retina corioide e sclera è nei limiti di norma. Il vitreo è pulito e si nota l'assenza di cellularità.

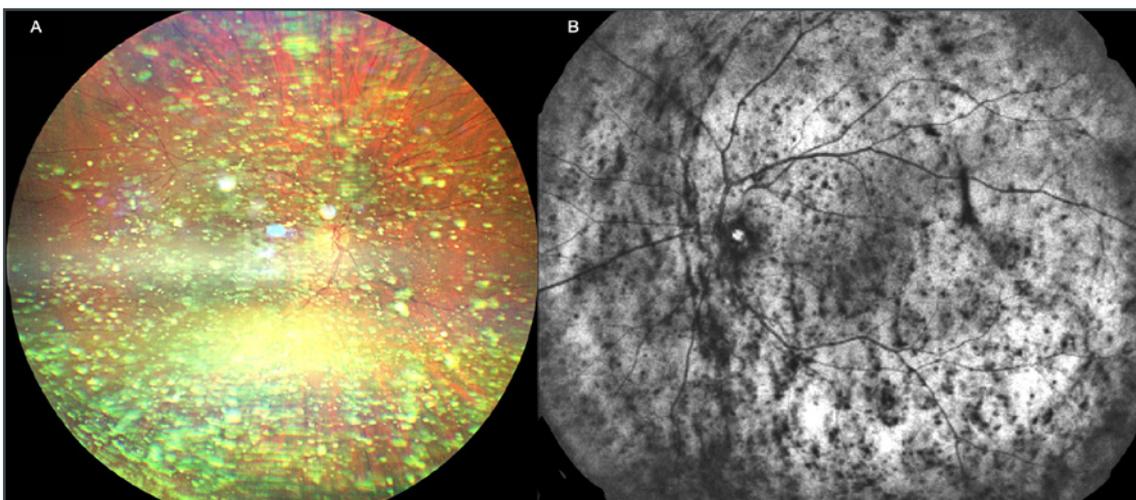


Figura 11 - Caso di lalosi Asteroide. Paziente asintomatico e con visus di 10\10.

- a) Retinografia WF. La retina è poco visibile e si intuisce accollata ma non se ne apprezzano i dettagli. La lalosi asteroide (IA) appare come ammasso di corpuscoli biancastri di grandezza disomogenea diffusi in camera vitrea.
- b) OCT immagine SLO WF. Anche da questa immagine la retina si intuisce come accollata. Si notano in modo ancor più evidente i corpi mobili neri diffusi in tutta la camera vitrea.

ottenere qualche scansione di parte della retina (Fig. 7) nonostante l'emovitreo.

Uveite

In 5 occhi con diagnosi di uveite, si è riusciti ad ottenere una immagine almeno qualitativa, ma

non esattamente quantitativa, della presenza della cellularità (Fig. 8, 9), tramite OCT WF, permettendo un giudizio durante il follow up sulle sue modificazioni (almeno in forma di giudizio "migliorata\peggiolata") come segno di efficacia della terapia o del decorso spontaneo (Fig. 10).

La forma e dimensione delle singole particelle iperriflettenti risulta simile sia nella cellularità secondaria ad uveite che in quella causata da emovitreo.

Ialosi asteroide

Una diagnosi di ialosi asteroide (IA) è stata fatta in 6 occhi. La retinografia WF (Fig. 11a), l'immagine SLO (Fig. 11b) e l'OCT WF (Fig. 12) hanno rilevato queste anomalie nel vitreo come punti iperriflettenti molto densi e più grandi rispetto a quelli della cellularità di origine infiammatoria e ematica.

Lesioni periferiche

Le lesioni periferiche della retina vanno ricercate tramite tecnica UltraWideField (Fig. 13). L'OCT UWF è stato acquisito in 311 occhi (21%) nel gruppo di studio pubblicato. In questo sottogruppo, il 39% presentava lesioni periferiche e il 31% di esse non era visibile alla biomicroscopia con LAF e lente a contatto o alla retinografia WF (Fig. 13, 14).

Laddove una scansione radiale centrale da 23 mm richiede meno di 10 secondi, un OCT UWF con una scansione raster completa di 8 aree periferiche richiede all'incirca 10 minuti.

Distacco di retina e retinoschisi

In tutti gli occhi con distacco retinico regmatogeno, l'OCT WF e UWF hanno mostrato la posizione e l'estensione del distacco, la posizione delle rotture retiniche e la presenza di membrane preretiniche.

Inoltre, l'imaging retinico periferico aiuta a discriminare aree limitate di retinoschisi in un

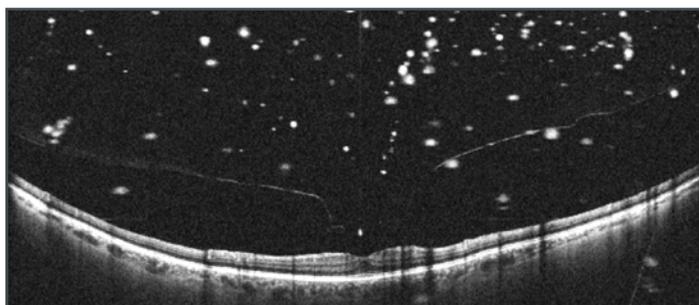


Figura 12 - OCT WF B scan Profilo retinico lievemente modificato in fovea che appare lievemente stirata in avanti per l'adesione focale con il vitreo. Cellularità grossolana e diffusa in camera vitrea compatibile con IA.



Figura 13
a) Retinografia UWF in apparenza normale.
b) OCT immagine SLO WF mostra il particolare di retina in studio.
c) OCT B scan UWF dettaglio periferico. Dopo studio OCT distribuito su tutta la retina, si scopre un distacco di retina localizzato temporale determinato da foro retinico. Né il distacco né il foro sono visibili in altra modalità e nemmeno con lente a contatto in biomicroscopia.

numero elevato di occhi, nella diagnosi differenziale tra distacco di retina e retinoschisi e a valutare ulteriormente la posizione delle rotture interne o esterne nella retinoschisi (Fig. 15,16). L'analisi preoperatoria della retina staccata porta informazioni utili nel follow up postoperatorio, nel giudicare le eventuali modificazioni di tessuto pre e post chirurgia così come l'entità di recupero anatomico e funzionale di diverse tecniche chirurgiche.

Miopia elevata

La tecnologia WF e UWF consente di visualizzare in modo ottimale gli occhi miopi elevati (lun-

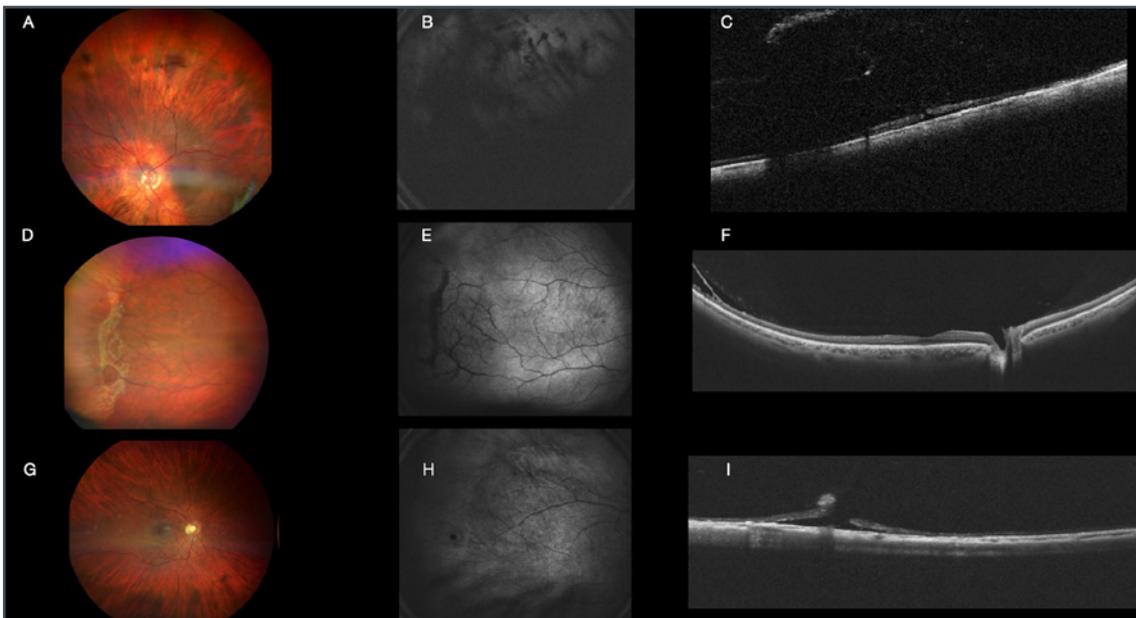


Figura 14 - Lesioni retiniche periferiche.

- a) Retinografia WF della retina superiore. La retina è accollata. Sono presenti residui di emovitreo.
- b) SLO dello stesso occhio nello stesso quadrante. Poco informativo.
- c) OCT B-scan UWF. Evidenzia un foro retinico in corrispondenza di una delle opacità vitreali.
- d) Retinografia WF della retina temporale. La retina è accollata. Sono presenti rotture retiniche esterne di una zona di retinoschisi intuiva alla retinografia e confermata in OCT. In questa immagine le rotture retiniche esterne sono state circondate da laser.
- e) SLO dello stesso occhio nello stesso quadrante. Poco informativo. Conferma la retinoschisi che appare come zona più scura e con vasi retinici congesti. Le rotture del foglietto esterno sono in evidenza con bordo scuro.
- f) OCT B-scan WF. Evidenzia sul lato temporale la schisi retinica. Il vitreo è completamente adeso.
- g) Retinografia WF della retina posteriore. La retina è accollata e apparentemente senza lesioni.
- h) SLO dello stesso occhio nello stesso quadrante. Poco informativo. Conferma la retinoschisi che appare come zona più scura e con vasi retinici congesti. Le rotture del foglietto esterno sono in evidenza con bordo scuro.
- i) OCT B-scan WF. Evidenzia sul lato temporale la schisi retinica. Il vitreo è completamente adeso.

ghezza assiale $\geq 26,5$ mm), la cui parete oculare irregolare e il profilo dello stafiloma sono spesso difficilmente visualizzabili con gli esami standard (Fig. 17).

L'OCT WF e UWF sono in grado di rilevare la presenza, la profondità e la circonferenza dello stafiloma posteriore tramite B-scan e ricostruzione di mappe 3D. La circonferenza dello stafiloma si visualizza bene in particolare con la projection image dove appare come anello scuro (Fig. 17).

La maculopatia miopica trattiva (MTM) è sta-



Figura 15 - Retinografia UWF. Retinoschisi e distacco di retina con trattamento laser attorno alle rotture del foglietto esterno eseguito 10 anni prima.

ta diagnosticata nel 28% degli occhi con miopia alta e lo stadio è stato identificato in base

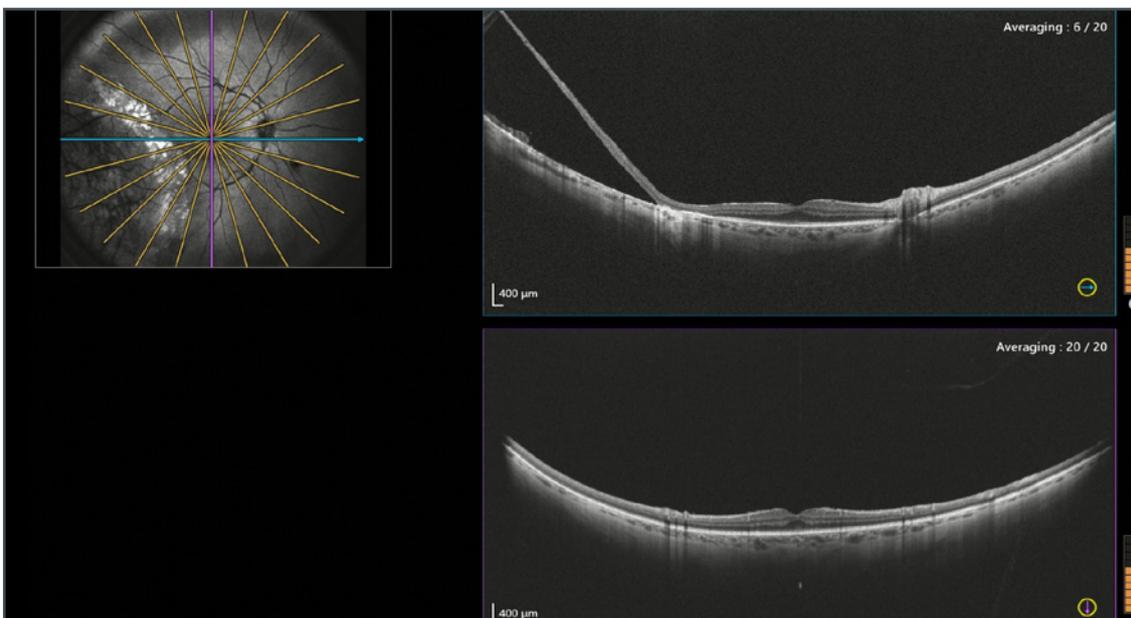


Figura 16 - OCT WF B scan. La scansione orizzontale mostra nel temporale la bolla di sollevamento retinico con un tratto di corioide scoperta, in corrispondenza della rottura del foglietto retinico esterno, e più temporalmente la retina esterna residua, a testimonianza della combinazione di schisi e distacco. Si nota il segno del trattamento laser eseguito 10 anni prima attorno alle rotture del foglietto esterno, visibile come iperreflettività della corioide al bordo del distacco. La scansione verticale è normale tranne che per la presenza di una modesta membrana epiretinica.

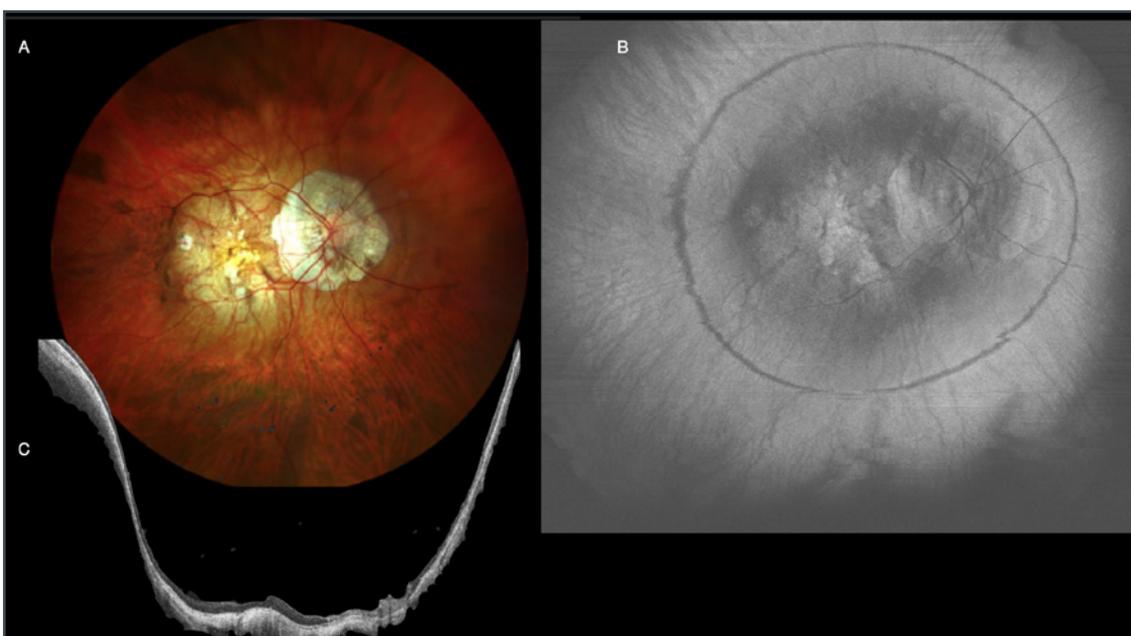


Figura 17 - Miopia patologica.

- Retinografia WF di un caso di miopia patologica categoria 3 con zone di atrofia attorno alla papilla e al polo posteriore. Si intuisce la presenza di uno stafiloma di tipo I coinvolgente papilla e macula, secondo la classificazione di Curtin e internazionale.
- OCT WF projection image. Su questa immagine si nota molto bene l'anello che disegna il cambio di curvatura da dove parte lo stafiloma.
- OCT WF B scan. L'immagine mostra il completo profilo retino-corioide-sclera in tutta la sua larghezza e profondità. Questa Paziente era già stata trattata con piombaggio maculare per un distacco maculare con foro. Visus postoperatorio 6\10.

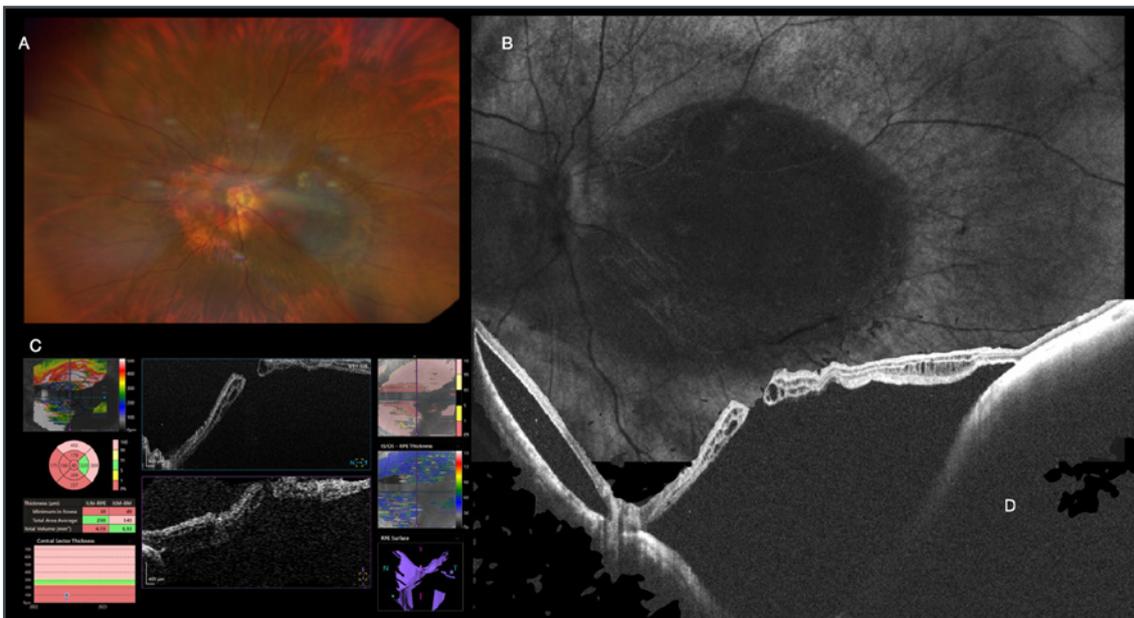


Figura 18 - Miopia patologica.

- Retinografia WF di un caso di miopia patologica categoria 1 con zone di atrofia attorno alla papilla ma con polo posteriore a pigmentazione ben conservata. Si intuisce la presenza di uno stafiloma di tipo I coinvolgente papilla e macula, secondo la classificazione di Curtin e internazionale e di un sollevamento retinico maculare.
- OCT WF SLO. Su questa immagine si nota molto bene l'area di sollevamento retinico che appare grigio scuro.
- Autofluorescenza WF mostra la zona di distacco retinico.
- OCT WF B scan. L'immagine mostra il completo profilo retino-coroide-sclera in tutta la sua larghezza e profondità. È presente un profondo distacco maculare con foro maculare non altrimenti ben visibile. Il distacco si sta estendendo alla parte nasale dello stafiloma. Visus preoperatorio 1\20.

all'MTM Staging System (MSS). Se è vero che si potrebbe pensare che per diagnosticare la MTM basti un OCT standard dato che si tratta di analizzare la macula, di fatto anche in questa patologia l'OCT WF è più utile non tanto per la larghezza ma soprattutto per la profondità della scansione. Accade spesso che un distacco di macula, con o senza foro maculare, non sia completamente visibile in OCT standard proprio per la profondità dello stafiloma (Fig. 18). Con OCT WF è invece sempre visibile l'intero profilo sia della sclera che della retina staccata ed è sempre possibile discriminare se è presente anche un foro maculare (Fig. 18, 19).

La risonanza magnetica 3D potrebbe essere uno strumento eccellente per una migliore comprensione della profondità e forma dello stafiloma nella miopia elevata, ma non abbastanza pratico nella routine clinica di un centro oculistico, sia

per quanto riguarda l'elevato costo della stessa sia per la difficoltà organizzativa.

Anche secondo la letteratura, la tecnologia wide-field aiuta a fornire dettagli sulle lesioni retiniche periferiche anche nelle malattie "prettamente maculari" quali MTM, favorendo così un quadro globale dell'occhio miope^{10,11}.

Lesioni coroideali

L'approccio multimodale con retinografia, autofluorescenza, infrarosso, OCT OCTA WF e UWF possono rappresentare uno strumento aggiuntivo nella gestione delle lesioni coroideali (Fig. 20). Sebbene l'ecografia e l'oftalmoscopia clinica rappresentino ancora il gold standard nella rilevazione dei tumori oculari, l'OCT e l'OCTA, grazie allo studio non solo del WIDEfield ma anche del DEEPfield (DF), sta svolgendo un ruolo sempre più importante nella visualizzazione delle lesioni

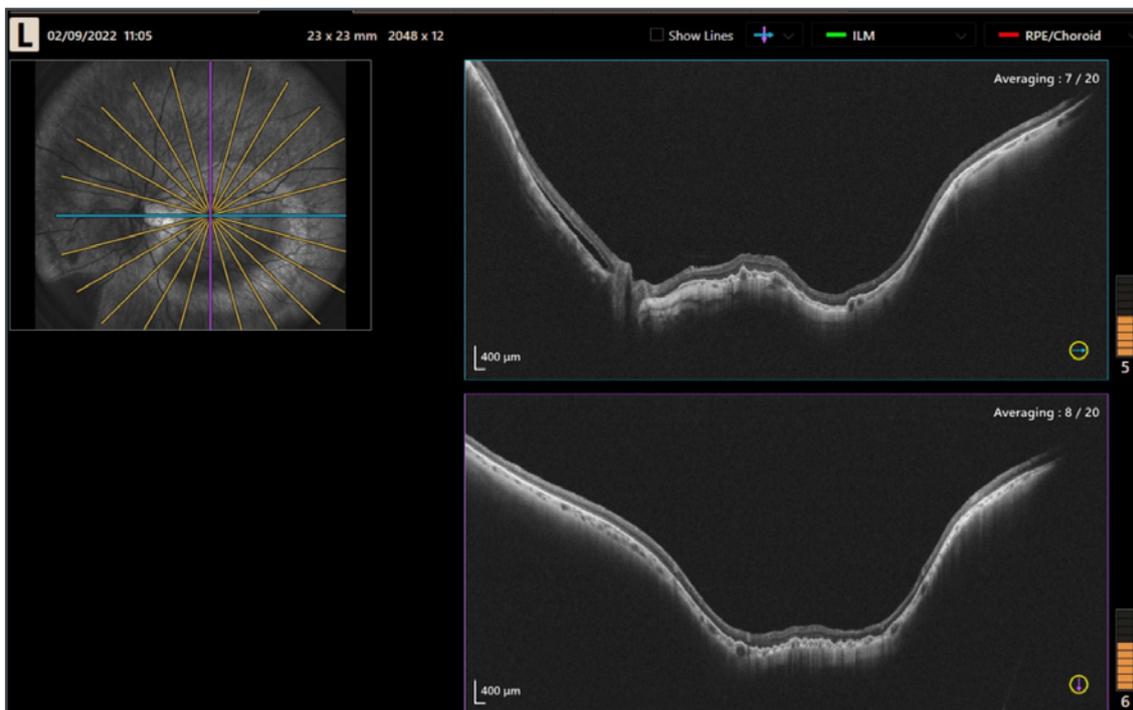


Figura 19 - Miopia patologica post piombaggio maculare.

a) OCT WF B scan. Caso precedente per mostrare lo stato post-operatorio. La Paziente è stata trattata solo con piombaggio maculare.

coroideali, così come nel monitoraggio e nel follow up post trattamento. E' inoltre molto significativa la somma di informazioni veloci che si riesce a dare al Paziente già alla prima visita avendo a disposizione tutti questi esami. L'OCT WF può rilevare le lesioni coroideali e offre informazioni sulla dimensione, la forma, la distanza dal nervo ottico e dalla macula e l'influenza della lesione coroideale sulla coriocapillare e sulla coroide. L'OCTA WF ha mostrato varianti di vascolarizzazione, densa nel melanoma e densa e lobulata nell'emangioma coroideale o assente nel nevo benigno e nel granuloma tubercolare. L'immagine SLO appare scura nel melanoma e nell'emangioma, grigio chiaro, simile all'ombra del tessuto circostante nel granuloma, e più chiara del tessuto circostante nei nevi benigni.

Lesioni del nervo ottico

Oltre all'analisi della struttura della macula, le immagini DF ci permettono di visualizzare ano-

malie del nervo ottico e distacchi retinici secondari ad esso.

Le drusen del nervo ottico (OND) sono visualizzate come lesioni ovoidali multiple a bassa riflettività con bordi iperriflettenti situati nella testa del nervo ottico (Fig. 21).

L'optic pit appare come un'escavazione tubolare nel nervo ottico ed è possibile visualizzare il distacco retinico secondario nella stessa singola scansione grazie all'ampiezza del WF pari a 23x20mm.

È possibile, infine, osservare l'erniazione del tessuto retinico nell'area del nervo ottico in presenza di coloboma.

Situazioni complesse

Come sappiamo, talvolta durante la nostra pratica clinica quotidiana, ci si presentano casi complessi.

Pazienti pediatrici, miopi elevati o semplicemente pazienti poco collaboranti per età o scarsa



Figura 20 - Angioma coroideale.

- Retinografia WF che mostra la lesione coroideale elevata sul piano retinico e pigmentata.
- OCT WF SLO mostra la lesione più scura con lobulazioni più chiare all'interno.
- OCT WF B-scan evidenzia molto bene l'elevazione della lesione e il liquido intra e sottoretinico in macula e intraretinico sopra la lesione.
- OCTA WF dello strato coroideale mostra le lobulazioni della vascolarizzazione dentro l'angioma.

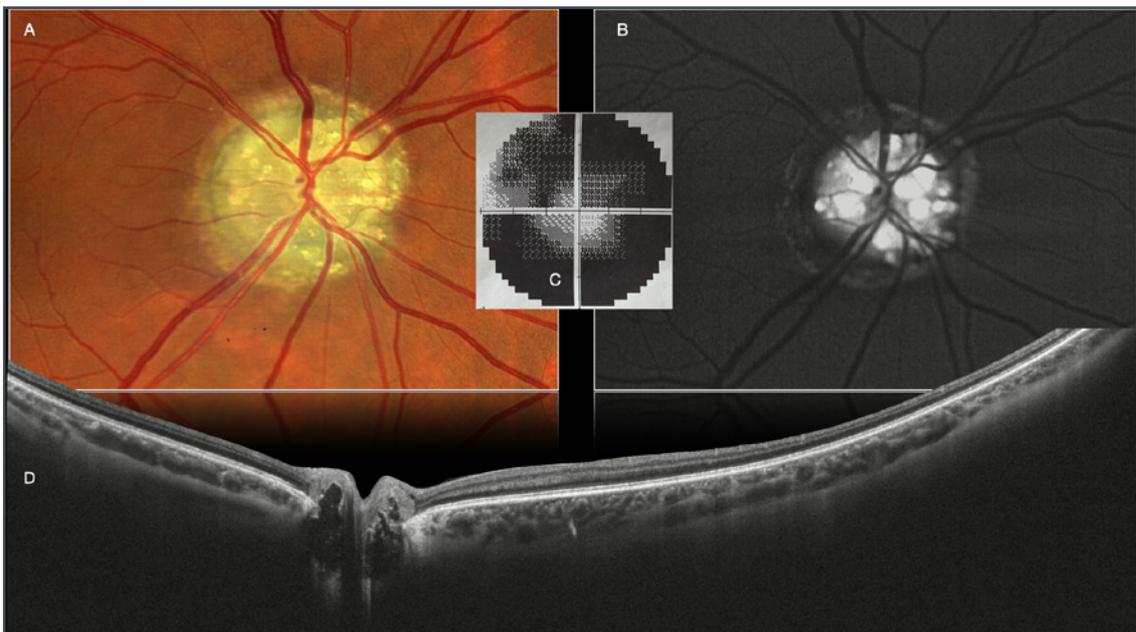


Figura 21 - Drusen del nervo ottico.

- Retinografia particolare sul nervo ottico per mostrare le drusen.
- Autofluorescenza del nervo ottico che ben evidenzia le lesioni iperautofluorescenti.
- Campo visivo tubulare della Paziente che era del tutto asintomatica e con visus di 10\10. Era venuta per visita di controllo periodica.
- OCT WF B-scan in tal caso utile non per la larghezza ma per la profondità di scansione. Le drusen appaiono come vuoto e iporiflettenti, con contorno iperriflettente.



Figura 22 - Caso di paziente affetto da AMD e miosi stretta.

- a) OCT WF SLO mostra l'immagine di tutto il fondo oculare nonostante la miosi.
- b) Foto alla lampada a fessura per mostrare la miosi non migliorabile.
- c) OCT WF B-scan mostra il sollevamento maculare e la membrana neovascolare nonostante la miosi.
- d) Retinografia WF mostra l'immagine di tutto il fondo oculare nonostante la miosi. Presenti anche reperti compatibili con IA.
- e) Autofluorescenza WF mostra l'immagine di tutto il fondo e le alterazioni di fluorescenza compatibili con la maculopatia.

compliance (i.e. disabilità) o patologia oculare (i.e. cataratta, nistagmo).

Anche in questi casi, può venire in nostro aiuto la tecnologia WF, poiché il tempo di acquisizione è breve (100,000 A scan/sec) e la dimensione minima della pupilla richiesta per una scansione della retina centrale è di 2,5 mm.

Miosi

L'OCT WF ha ispezionato la periferia in tutti gli occhi che non potevano essere dilatati a causa di ridotta camera anteriore, allergia ai miotropici, sinechie posteriori e pazienti che rifiutavano la dilatazione (Fig. 22).

Opacità dei mezzi diottrici

Scansioni WF sono state ottenute in 10 occhi con opacità corneali e 20 occhi con opacità del cristallino, come cataratta, opacità della IOL o opacità della capsula posteriore (Fig. 23).

Indipendentemente dal grado o posizione dell'opacità, è stato possibile acquisire e quindi analizzare la retina centrale attraverso scansioni radiali 23x20. Nei casi in cui la cataratta fosse troppo avanzata, è stato necessario muoversi mediante joystick per ottenere la miglior immagine possibile, utilizzando, inoltre, le regolazioni di C-gate e SLO/OCT focus.

Casi pediatrici

All'interno della nostra casistica, abbiamo potuto analizzare anche 37 occhi di piccoli pazienti, tutti con un'età inferiore ai 18 anni, 20 di questi sono di bambini che hanno meno di 10 anni.

Anche in questo caso, viene in nostro aiuto la tecnologia WF e UWF, al fine di emettere la corretta diagnosi senza programmare una visita in anestesia, nonostante la limitata collaborazione o nonostante le condizioni del bulbo oculare. È questo il caso di un ragazzo di 11 anni con una

storia di trauma contusivo avvenuto tre giorni prima, che aveva causato emorragia vitreale e preretinica (Fig. 24). Una diagnosi alla LAF sarebbe stata complicata dalla fotofobia e dall'atteggiamento timoroso del paziente. Nonostante le emorragie preretiche e, la tecnologia WF e UWF è stato in grado di acquisire un'immagine di alta qualità, mostrando anche edema retinico periferico, un sospetto foro maculare poi sviluppatosi nelle settimane successive e assenza di distacco retinico o dialisi retiniche.

La tecnologia WF e UWF ci è stata di grande aiuto anche con un piccolo paziente di 8 anni con anomalia di Peter, già precedentemente sottoposto da noi a cheratoplastica perforante e vitrectomia con iniezione di silicone per distacco di retina e

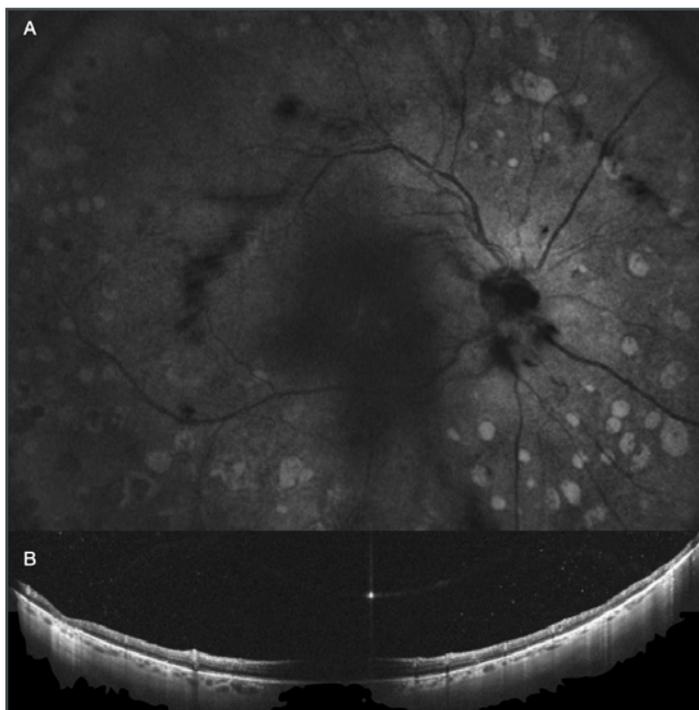


Figura 23 - Caso di visualizzazione attraverso la cataratta centrale.
 a) OCT WF immagine SLO mostra la visualizzazione di tutto il fondo con ombra secondaria alla presenza della cataratta.
 b) OCT WF B-scan mostra il profilo di retina corioide e sclera. È presente una ombreggiatura dalla cataratta sulla macula. Ma attraverso l'ottenimento di più immagini con piccoli movimenti dell'occhio è stato possibile valutare la retina.

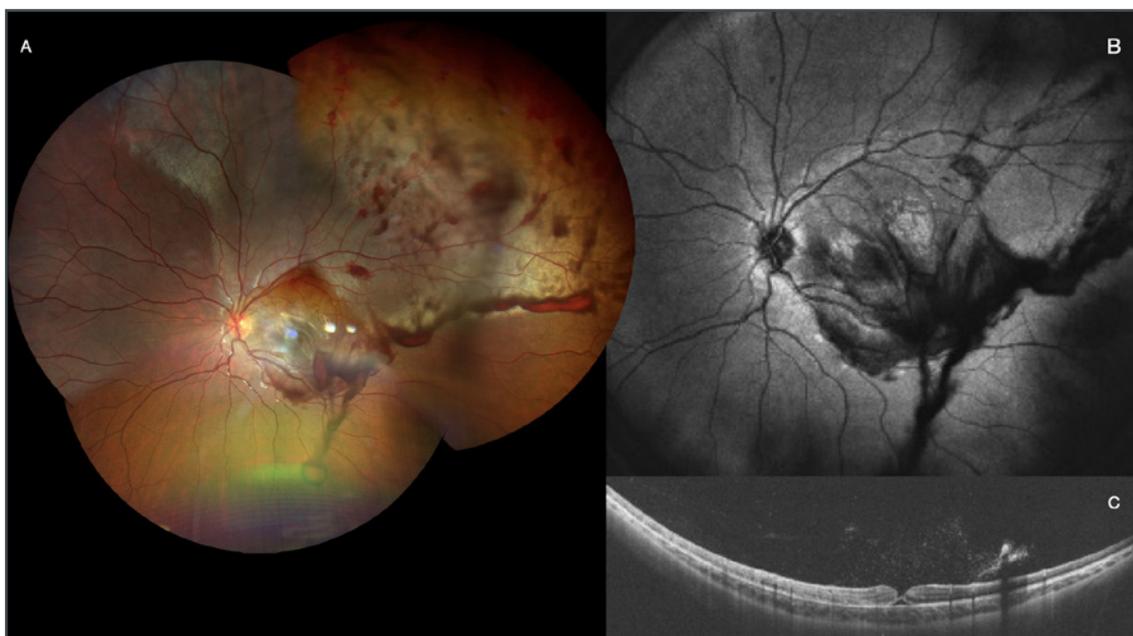


Figura 24 - Caso di trauma infantile con palla da tennis.
 a) Retinografia UWF mostra tutto il fondo oculare confermando la presenza di emorragie preretiche diffuse soprattutto nel quadrante .superotemporale. Vasto edema retinico visibile come alterata colorazione della retina. Incerta la valutazione del quadrante coperto da più emorragie.
 b) OCT WF SLO non aggiunge informazioni rispetto alla retinografia.
 c) OCT WF B-scan mostra la retina accollata e un foro maculare parziale con mantenimento dello strato esterno della retina.

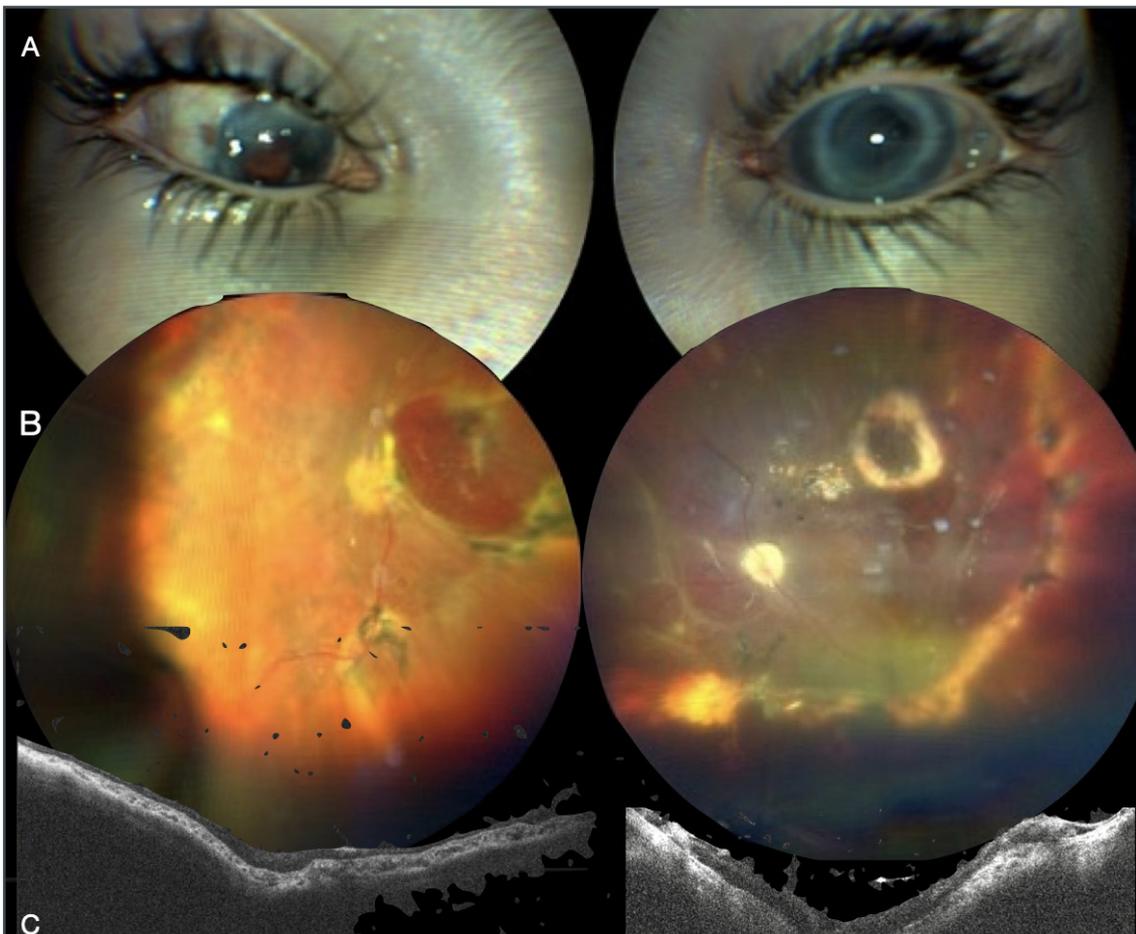


Figura 25 - Caso di bambino di 6 anni operato in entrambi gli occhi con trapianto di cornea e vitrectomia, per distacco di retina e corioide e in OS di retina. Nonostante le difficoltà di visualizzazione e di fissazione si sono potute ottenere immagini significative.

- a) Foto che mostra la posizione degli occhi e le irregolarità del segmento anteriore.
- b) Retinografia a colori che mostra la retina accollata sotto silicone a distanza di 2 anni post-intervento.
- c) OCT WF B-scan che conferma che la retina è accollata.

coroide, in entrambi gli occhi, in presenza di afachia e iride fibrotica. La cornea era piuttosto trasparente, con seria difficoltà di fissazione, ma è stato comunque possibile ottenere sempre delle immagini che ci hanno dato la possibilità di fare diagnosi certe preoperatorie e confermato che la retina era completamente attaccata alle visite postoperatorie (Fig. 25).

Follow-up postoperatori

Una particolare condizione in cui abbiamo apprezzato particolare aiuto dall'imaging WF e UWF è la gestione del paziente di recente operato con chirurgia vitreoretinica, quando il tam-

ponante utilizzato (aria, gas o olio di silicone) è ancora presente in camera vitrea.

In tutti i 90 occhi analizzati nel nostro studio, è stata ottenuta la scansione WF che ci ha permesso di ispezionare il fondo dell'occhio nonostante la presenza non tanto della bolla di silicone che nella maggior parte dei casi permette la visualizzazione, ma anche della bolla di aria/gas.

È possibile individuare il fluido sottoretinico in casi di distacco di retina persistente e monitorare eventuali variazioni durante i follow-up successivi nonché individuare piccole rotture in caso di distacco di retina ricorrente o controllare

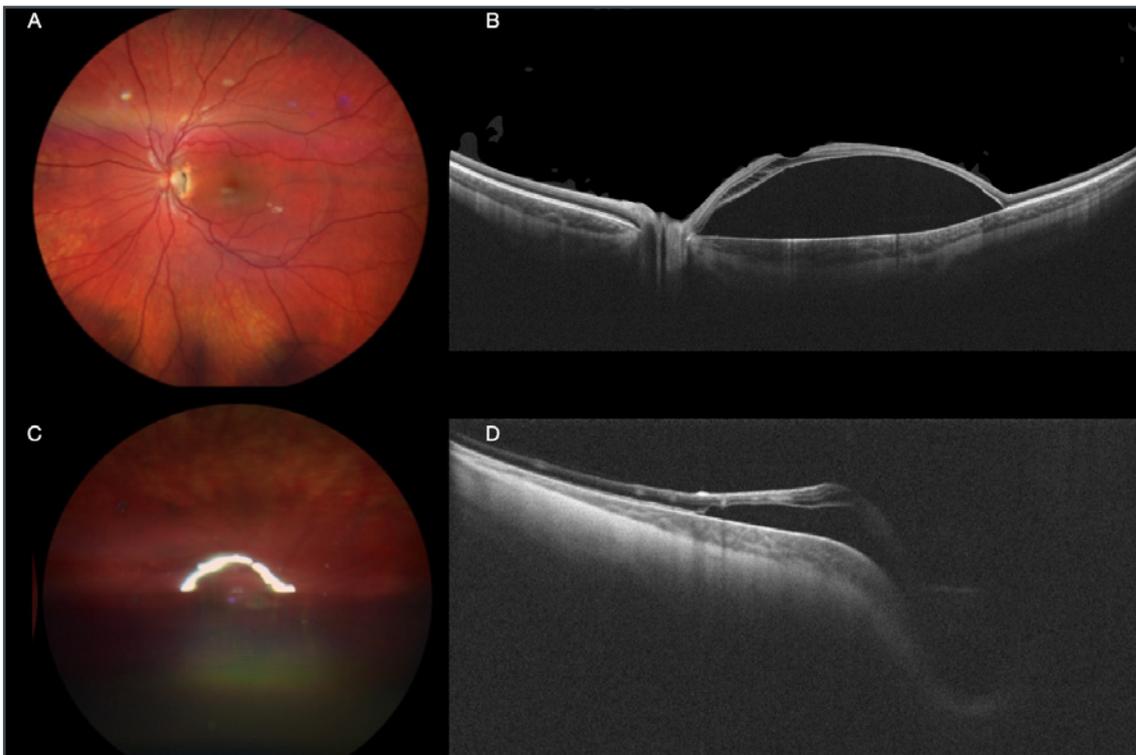


Figura 26 - Caso di bambina affetta da fossetta colobomatosa e distacco maculare.

- a) Retinografia WF del polo posteriore. Lascia intuire un sollevamento maculare e la presenza di una piccola fossetta colobomatosa a ore 3 della papilla.
- b) OCT WF B-scan conferma la presenza della fossetta colobomatosa e il distacco maculare.
- c) Retinografia WF 1 giorno dopo intervento di vitrectomia peeling della membrana limitante con suo posizionamento nella fossetta e gas.
- d) OCT WF B-scan 1 giorno dopo intervento di vitrectomia peeling della membrana limitante con suo posizionamento nella fossetta e gas. Mostra che il distacco di macula si sta riducendo.



Figura 27 - Caso di Malattia di Eales.

- a) Retinografia WF mostra la presenza di vasi biancastri che indicano indirettamente ischemia.
- b) OCTA WF mostra con decisione la grave ischemia periferica.
- c) OCT WF B-scan mostra la differenza di spessore della retina che presenta lieve edema nell'interpapillomaculare e assottigliamento nella parte temporale.

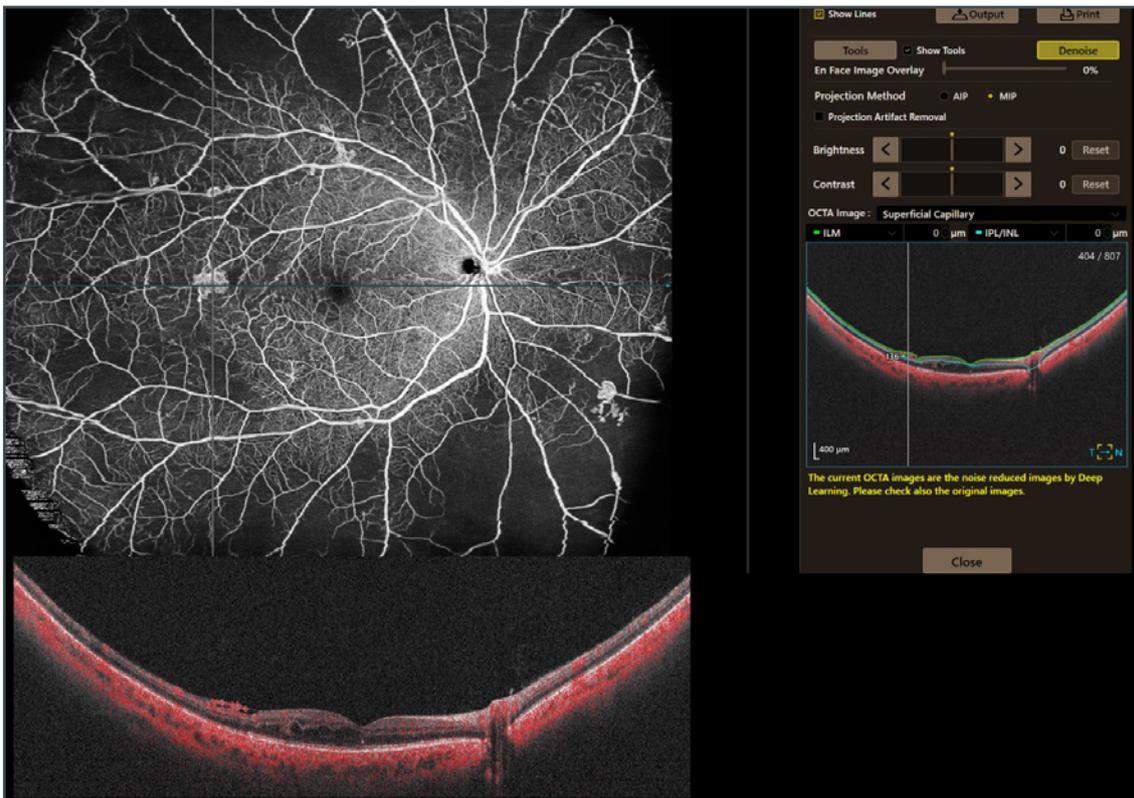


Figura 28 - Caso di retinopatia diabetica.

- a) Angio OCT WF mostra vasi anomali a partenza dai vasi retinici. La combinazione di angioOCT con la sezione B-scan in diversi punti mostra la conferma che si tratta di nevasi, che sono preretinici.
- b) OCT WF B-scan con angiogramma mostra la presenza di flusso anche dentro i nevasi.

lo stato della macula soprattutto dopo chirurgia per foro maculare (Fig. 26).

Il ruolo dell'OCTA WF e UWF

WF e UWF non è solo scansioni bscan. Canon Xephilio S1 ci permette, infatti, di ottenere un'ottima analisi del flusso vascolare in modalità WF e UWF.

A differenza della più conosciuta fluorangiografia o angiografia al verde di indocianina, l'angioOCT ci dà la possibilità di avere pressoché le stesse informazioni sia quantitativamente (23x20 mm in un'unica scansione; 31x27mm utilizzando l'opzione mosaico o, altrimenti detta, appunto, UWF) sia qualitativamente grazie all'alta risoluzione pari a 928x807 pixels che permette altresì la visualizzazione di vasi molto piccoli. Un ulteriore miglioramento della risoluzione si può ottenere, inoltre,

con l'opzione "denoise" che cancella eventuale rumore normalmente presente nell'immagine.

Con una sola scansione o quattro scansioni consecutive, chiedendo al paziente di muovere l'occhio sui quattro quadranti, angioOCT WF o UWF ci permette di analizzare non solo il plesso vascolare superficiale ma anche il plesso profondo, fino alla coroide (Fig. 20).

Diversamente dalle angiografie che necessitano, inevitabilmente, dell'uso, per via endovenosa, di mezzo di contrasto, con l'utilizzo di angio-OCT si riesce a ovviare a tutte le eventuali ma possibili reazioni allergiche chemiotassiche e imprevedibili.

Nel nostro studio abbiamo utilizzato angioOCT WF su 595 occhi (40%).

In particolare, questa tecnologia può implementare la pratica clinica in patologie quali la

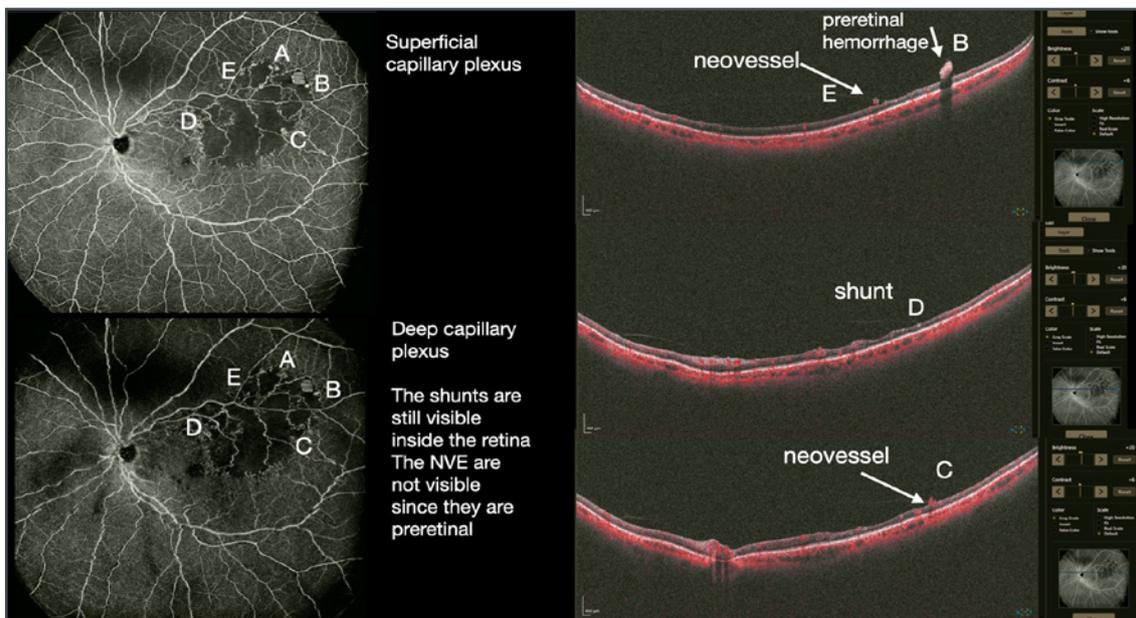


Figura 29 - Caso di occlusione di branca della vena centrale della retina. La combinazione di angioOCT con la sezione B-scan in diversi punti mostra la differenza tra neovasi, che sono preretinici, e shunts che sono intraretinici.

retinopatia diabetica, le occlusioni venose e le lesioni coroideali per l'identificazione di zone ischemiche (Fig. 27) e di neovasi (Fig. 28).

Utilizzando angioOCT WF combinato al bscan dello stesso, è stato possibile differenziare la neovascolarizzazione (NV) come vasi preretinici rispetto agli shunt intraretinici come vasi intraretinici (Fig. 29).

Un sottogruppo di 41 occhi (3%) è stato studiato con angioOCT UWF. Grazie all'utilizzo di questa tecnologia, è stato possibile in più casi, cambiare il management del paziente, in quanto la grandezza della scansione UWF ha permesso la visualizzazione di vaste aree ischemiche periferiche che giustificavano la presenza dell'edema maculare cistoide persistente, dando la possibilità, quindi, di affiancare alle iniezioni intravitreali, un primo approccio o un perfezionamento

del trattamento laser.

In sintesi, possiamo, quindi, affermare che la nuova tecnologia WideField e DeepField è uno strumento indispensabile e prezioso nella gestione dei pazienti, tanto in situazioni routinarie quanto in situazioni complesse, consentendo l'esecuzione e l'ottenimento di un esame affidabile, sicuro e veloce che, in molti casi, si è sostituito ai più tradizionali approcci, spesso più lunghi o potenzialmente fastidiosi, meno accettati dai pazienti e meno ricchi di informazioni complete. Come l'OCT standard permette la reale diagnosi differenziale nella macula, così l'OCT WF e UWF permette di scoprire letteralmente le condizioni di vitreo-retina-coroide-sclera della parte periferica, altrimenti solo intuita ma non realmente diagnosticata.

REFERENCES

1. Aumann, S.; Donner, S.; Fischer, J.; Müller, F. *Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology* 2019, 59–85, doi:10.1007/978-3-030-16638-0_3.
2. Spaide, R.F.; Fujimoto, J.G.; Waheed, N.K.; Sadda, S.R.; Staurengi, G. *Optical Coherence Tomography Angiography. Prog Retin Eye Res* 2018, 64, 1–55, doi:10.1016/J.PRETEYERES.2017.11.003.
3. Huang, D.; Swanson, E.A.; Lin, C.P.; Schuman, J.S.; Stinson, W.G.; Chang, W.; Hee, M.R.; Flotte, T.; Gregory, K.; Puliafito, C.A.; et al. *Optical Coherence Tomography. Science* 1991, 254, 1178–1181, doi:10.1126/SCIENCE.1957169.
4. Choma, M.; Sarunic, M.; Yang, C.; Izatt, J. *Sensitivity Advantage of Swept Source and Fourier Domain Optical Coherence Tomography. Opt Express* 2003, 11, 2183, doi:10.1364/OE.11.002183.
5. de Boer, J.F.; Cense, B.; Park, B.H.; Pierce, M.C.; Tearney, G.J.; Bouma, B.E. *Improved Signal-to-Noise Ratio in Spectral-Domain Compared with Time-Domain Optical Coherence Tomography. Opt Lett* 2003, 28, 2067, doi:10.1364/OL.28.002067.
6. Leitgeb, R.; Hitzenberger, C.; Fercher, A. *Performance of Fourier Domain vs. Time Domain Optical Coherence Tomography. Opt Express* 2003, 11, 889, doi:10.1364/OE.11.000889.
7. Klein, T.; Wieser, W.; Reznicek, L.; Neubauer, A.; Kampik, A.; Huber, R. *Multi-MHz Retinal OCT. Biomed Opt Express* 2013, 4, 1890, doi:10.1364/BOE.4.001890.
8. Fujimoto, J.; Swanson, E. *The Development, Commercialization, and Impact of Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016, 57, OCT1–OCT13, doi:10.1167/IOVS.16-19963.
9. Wang, Y.; Nelson, J.; Chen, Z.; Reiser, B.; Chuck, R.; Windeler, R. *Optimal Wavelength for Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography. Opt Express* 2003, 11, 1411, doi:10.1364/OE.11.001411.
10. Grulkowski, I.; Liu, J.J.; Potsaid, B.; Jayaraman, V.; Lu, C.D.; Jiang, J.; Cable, A.E.; Duker, J.S.; Fujimoto, J.G. *Retinal, Anterior Segment and Full Eye Imaging Using Ultrahigh Speed Swept Source OCT with Vertical-Cavity Surface Emitting Lasers. Biomed Opt Express* 2012, 3, 2733, doi:10.1364/BOE.3.002733.
11. Potsaid, B.; Gorczynska, I.; Srinivasan, V.J.; Chen, Y.; Jiang, J.; Cable, A.; Fujimoto, J.G. *Ultrahigh Speed Spectral / Fourier Domain OCT Ophthalmic Imaging at 70,000 to 312,500 Axial Scans per Second. Opt Express* 2008, 16, 15149, doi:10.1364/OE.16.015149.
12. Baldascino, A.; Ripa, M.; Carlà, M.M.; Caporossi, T.; Grieco, G.; Gambini, G.; de Vico, U.; Raguso, G.; Kilian, R.; Rizzo, C.; et al. *Optical Coherence Tomography Angiography to Estimate Early Retinal Blood Flow Changes after Uncomplicated Cataract Surgery. Vision (Basel)* 2022, 6, 38, doi:10.3390/VISION6030038.
13. Nagiel, A.; Lalane, R.A.; Sadda, S.R.; Schwartz, S.D. *Ultra-Widefield Fundus Imaging: A Review of Clinical Applications and Future Trends. Retina* 2016, 36, 660–678, doi:10.1097/IAE.0000000000000937.
14. Choudhry, N.; Golding, J.; Manry, M.W.; Rao, R.C. *Ultra-Widefield Steering-Based Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Imaging of the Retinal Periphery. Ophthalmology* 2016, 123, 1368–1374, doi:10.1016/J.OPHTHA.2016.01.045.
15. Son, G.; Sohn, J.; Kong, M. *Acute Symptomatic Vitreous Floaters Assessed with Ultra-Wide Field Scanning Laser Ophthalmoscopy and Spectral Domain Optical Coherence Tomography. Sci Rep* 2021, 11, 8930, doi:10.1038/S41598-021-88371-9.
16. Milston, R.; Madigan, M.C.; Sebag, J. *Vitreous Floaters: Etiology, Diagnostics, and Management. Surv Ophthalmol* 2016, 61, 211–227, doi:10.1016/J.SURVOPHTHAL.2015.11.008.
17. Lahham, S.; Ali, Q.; Palileo, B.M.; Lee, C.; Fox, J.C. *Role Of Point Of Care Ultrasound In The Diagnosis Of Retinal Detachment In The Emergency Department. 2019, doi:10.2147/OAEM.S219333.*
18. Sodhi, S.K.; Golding, J.; Trimboli, C.; Choudhry, N. *Feasibility of Peripheral OCT Imaging Using a Novel Integrated SLO Ultra-Widefield Imaging Swept-Source OCT Device. International Ophthalmology* 2021, 41, 2805–2815, doi:10.1007/S10792-021-01837-7/FIGURES/3.
19. Shinohara, K.; Tanaka, N.; Jonas, J.B.; Shimada, N.; Moriyama, M.; Yoshida, T.; Ohno-Matsui, K. *Ultrawide-Field OCT to Investigate Relationships between Myopic Macular Retinoschisis and Posterior Staphyloma. Ophthalmology* 2018, 125, 1575–1586, doi:10.1016/J.OPHTHA.2018.03.053.
20. Li, S.; Li, T.; Wang, X.; Cai, X.; Lu, B.; Chen, Y.; Liu, C.; Wu, Q. *Natural Course of Myopic Traction Maculopathy and Factors Influencing Progression and Visual Acuity. BMC Ophthalmology* 2021, 21, 1–11, doi:10.1186/S12886-021-02087-Y/TABLES/4.
21. Wolff-Korman, P.G.; Korman, B.A.; Hasenfratz, G.C.; Spengel, F.A. *Duplex and Color Doppler Ultrasound in the Differential Diagnosis of Choroidal Tumors. Acta Ophthalmologica* 1992, 70, 66–70, doi:10.1111/J.1755-3768.1992.TB04928.X.
22. Callaway, N.F.; Mruthyunjaya, P. *Widefield Imaging of Retinal and Choroidal Tumors. International Journal of Retina and Vitreous* 2019, 5, 1–10, doi:10.1186/S40942-019-0196-5/FIGURES/9.
23. Lee, W.J.; Na, K.I.; Kim, Y.K.; Jeoung, J.W.; Park, K.H. *Diagnostic Ability of Wide-Field Retinal Nerve Fiber Layer Maps Using Swept-Source Optical Coherence Tomography for Detection of Preperimetric and Early Perimetric Glaucoma. J Glaucoma* 2017, 26, 577–585, doi:10.1097/IJG.0000000000000662.

24. Kothari, N.; Pineles, S.; Sarraf, D.; Velez, F.; Heilweil, G.; Holland, G.; McCannel, C.A.; Onclinx, T.; McCannel, T.A.; Sadda, S.R.; et al. *Clinic-Based Ultra-Wide Field Retinal Imaging in a Pediatric Population. International Journal of Retina and Vitreous* 2019, 5, 1–7, doi:10.1186/S40942-019-0171-1/FIGURES/6.
25. Athikarisamy, S.E.; Lam, G.C.; Ross, S.; Rao, S.C.; Chiffings, D.; Simmer, K.; Bulsara, M.K.; Patole, S. *Comparison of Wide Field Imaging by Nurses with Indirect Ophthalmoscopy by Ophthalmologists for Retinopathy of Prematurity: A Diagnostic Accuracy Study. BMJ Open* 2020, 10, e036483, doi:10.1136/BMJOPEN-2019-036483.
26. Hirano, T.; Kakiyama, S.; Toriyama, Y.; Nittala, M.G.; Murata, T.; Sadda, S. *Wide-Field En Face Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Using Extended Field Imaging in Diabetic Retinopathy. Br J Ophthalmol* 2018, 102, 1199–1203, doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2017-311358.
27. Pichi, F.; Smith, S.D.; Abboud, E.B.; Neri, P.; Woodstock, E.; Hay, S.; Levine, E.; Bauman, C.R. *Wide-Field Optical Coherence Tomography Angiography for the Detection of Proliferative Diabetic Retinopathy. Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2020, 258, 1901–1909, doi:10.1007/S00417-020-04773-X.
28. Huemer, J.; Khalid, H.; Wagner, S.K.; Nicholson, L.; Fu, D.J.; Sim, D.A.; Patel, P.J.; Balaskas, K.; Rajendram, R.; Keane, P.A. *Phenotyping of Retinal Neovascularization in Ischemic Retinal Vein Occlusion Using Wide Field OCT Angiography. Eye (Lond)* 2021, 35, 2812–2819, doi:10.1038/S41433-020-01317-9.



Caterina Sarnicola^{1,2}, Enrica Sarnicola^{1,3}, Vincenzo Sarnicola^{1,3}

¹ Clinica degli Occhi Sarnicola, Grosseto

² Ospedale San Donato, U.O.C. Oculistica, Arezzo

³ Ambulatorio di Chirurgia Oculare Santa Lucia, Grosseto



Cheratoplastica Lamellare Anteriore Profonda (DALK): indicazioni attuali e nuove prospettive

Abstract: La cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK) è il gold standard per le patologie dello stroma corneale con endotelio sano. Consente la sostituzione dello stroma corneale preservando l'endotelio del ricevente, con enormi vantaggi in termini di rigetto e sopravvivenza del trapianto rispetto alla cheratoplastica perforante (PK). Grazie allo sviluppo di varie tecniche chirurgiche per eseguire la DALK e alla capacità dei chirurghi esperti di gestire le rotture della Membrana di Descemet (DM), complicanza più frequente di questa chirurgia e causa principale di conversione in PK, oggi la DALK trova indicazioni più ampie rispetto alle sole ectasie corneali, includendo anche casi con sospetta o nota precedente rottura della DM o casi di infezioni corneali attive non rispondenti a terapia medica. Questo non solo consente ad un maggior numero di pazienti di beneficiare dei vantaggi della DALK rispetto alla PK, ma aumenta le probabilità di successo del trapianto proprio nelle situazioni in cui le PK hanno un maggior rischio di fallimento (ad esempio in caso di quadri di infiammazione importante, infezioni attive, neovascolarizzazione, situazioni che richiedono trapianti molto larghi, ecc..).

Keywords: Cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK), tecniche chirurgiche della DALK, indicazioni alla DALK.

Introduzione

Il trapianto di cornea si è evoluto rapidamente negli ultimi 20 anni. La cheratoplastica penetrante (PK) è stata la procedura dominante per oltre mezzo secolo, ma ora è stata sostituita dalle cheratoplastiche lamellari (LK), procedure meno invasive che sostituiscono selettivamente solo lo strato corneale malato (1-5).

La cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK) è la chirurgia cardine per le malattie dello stroma corneale con un endotelio funzionante. La DALK, pur fornendo risultati visivi com-

parabili, offre vantaggi sostanziali rispetto alla PK, tra cui l'evitare il rigetto endoteliale e una maggiore sopravvivenza del lembo. Tuttavia, la DALK è tecnicamente più difficile e richiede tempi chirurgici più lunghi rispetto alla PK, il che potrebbe essere alla base della lenta adozione di questa tecnica (2, 7).

Tecniche chirurgiche e nuova nomenclatura

Varie tecniche di DALK sono state descritte negli ultimi 25 anni, ciascuna volta a esporre il complesso membrana Descemet (DM)-endotelio o

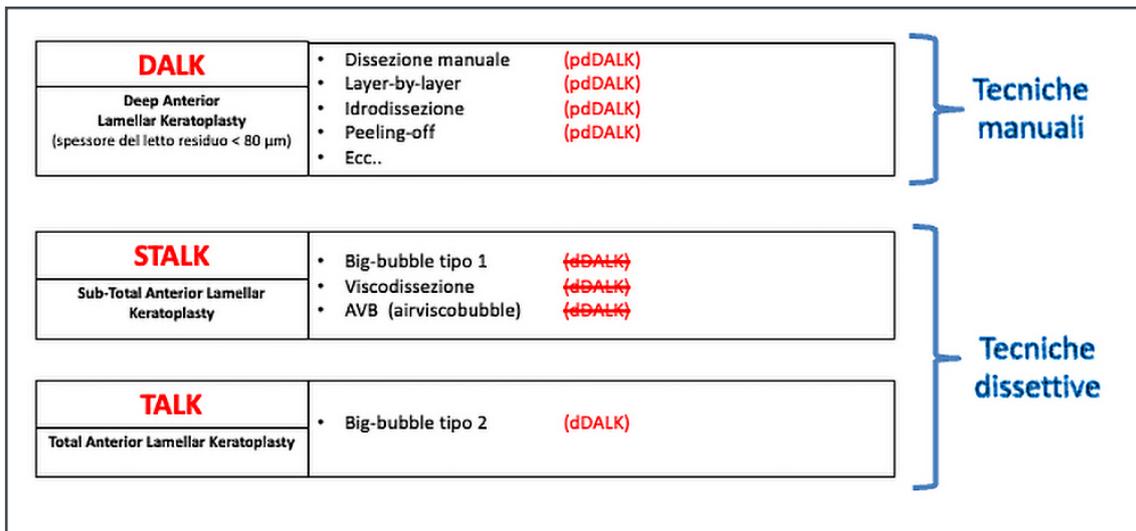


Figura 1 - Classificazione e nuova nomenclatura delle tecniche chirurgiche DALK.

a lasciare il minor stroma residuo possibile, con l'obiettivo di creare un'ottima interfaccia ottica donatore-ricevente e ottimizzare il recupero visivo (8-9) (Fig. 1).

La tecnica Big-bubble (BB), originariamente descritta da Anwar e Teichmann nel 2002, prevede un'iniezione forzata di aria nello stroma corneale profondo che produce un'improvvisa separazione dello stroma dalla DM-endotelio (lasciando o meno uno sottile strato di stroma residuo attaccato alla DM), con conseguente rapida formazione di una raccolta d'aria circolare che viene vista come una Big-bubble (10).

Questa tecnica è quella che ha consentito il diffondersi della DALK ed è tuttora la più comunemente usata (11-13).

Oltre ad altre tecniche dissettive riassunte nella Figura 1, un ruolo tuttora significativo è svolto dalle tecniche manuali (layer-by-layer, peeling-off, ecc), che hanno risultati simili alla Big-bubble quando lo spessore del letto residuo è inferiore a 80 µm. La DALK manuale, nonostante tecnicamente più impegnativa, è principalmente utilizzata nei casi di fallimento della Big-bubble o delle altre tecniche dissettive, oppure o quando queste ultime non sono indicate perché si sospetta una rottura della DM, in quanto l'iniezione

di aria, fluido o viscoelastico potrebbe causare un'apertura della DM nel sito della precedente cicatrizzazione/rottura (es. cheratocono con anamnesi di pregressa idrope, cicatrici stromali dense e profonde, ferite corneali penetranti, ecc.) (14).

Le tecniche di DALK sono state ampiamente classificate in letteratura come DALK descemetiche (dDALK), che includevano procedure quali la Big-bubble, viscodissezione, ecc., che si riteneva esponessero la DM, e DALK predescemetiche (pdDALK) che comprendevano le tecniche manuali poiché lasciavano una parte di stroma attaccato alla DM (15).

Più recentemente sono state descritte la Big-bubble di tipo 1, in cui la DM sembra essere esposta intraoperatoriamente, ma dove in realtà è rimasto uno strato microscopico di stroma attaccato alla DM-endotelio, e la Big-bubble di tipo 2 che espone realmente la DM (10).

Questa scoperta ha generato confusione su cosa si intende con i termini "dDALK" e "pdDALK", sostenendo la necessità di una nomenclatura più appropriata, che è stata proposta nel 2019, cercando di rispettare sia la precedente classificazione che le nuove scoperte in anatomia microscopica.

La nuova classificazione proposta è la seguente (11):

- DALK - Cheratoplastica Lamellare Anteriore Profonda: comprende tutte le tecniche precedentemente denominate pdDALK. Questo gruppo include fundamentalmente tecniche manuali che lasciano insieme alla DM una piccola quantità di stroma posteriore, che è macroscopicamente evidente durante l'intervento chirurgico, ma che non misura più di 80 µm di spessore (es. peeling-off, dissezione manuale layer-by-layer, idrodissezione, ecc.).
- STALK - Cheratoplastica Lamellare Anteriore Sub-Totale: questo gruppo comprende quella che è stata chiamata dDALK (ad eccezione della Big-bubble di tipo 2, in cui la DM sembra essere esposta intraoperatoriamente, ma dove in realtà è rimasto uno strato microscopico di stroma (cioè Big-bubble tipo 1, visco-dissezione, aria-viscobubble).
- TALK - Cheratoplastica Lamellare Anteriore Totale: comprende la Big-bubble di tipo 2, l'unica tecnica precedentemente classificata come dDALK, che di fatto espone la DM.

INDICAZIONI DELLA DALK

La DALK dovrebbe essere la tecnica di scelta per i pazienti affetti da malattie dello stroma corneale con endotelio presumibilmente funzionante, per scopi ottici, terapeutici o tettonici.

La padronanza delle varie tecniche chirurgiche di DALK e la capacità di gestire le rotture della DM, complicanza unica della DALK, consentono di allargare le indicazioni a questo tipo di intervento, aumentando il pool di pazienti che possano beneficiare dei noti vantaggi rispetto alla PK. Di seguito alcune delle indicazioni più comuni.

Cheratocono e altre ectasie corneali

Il **cheratocono** è probabilmente l'indicazione più

comune per la DALK; la malattia colpisce pazienti giovani con una lunga aspettativa di vita, di solito non compromette la funzione dell'endotelio, quindi è facile capire come questi possano sicuramente beneficiare della sopravvivenza a lungo termine di questo tipo di trapianto. (16-18) Infatti, in una serie di 158 occhi affetti da cheratocono, la DALK ha mostrato una sopravvivenza dell'innesto a lungo termine del 98% (6 anni di follow-up medio, range 4 -19 anni) (19).

La DALK può e dovrebbe essere eseguita anche nei casi di cheratocono con anamnesi positiva per pregressa **idropo acuta**. In questi la tecnica di scelta dovrebbe essere una dissezione manuale, data la presumibile presenza di una rottura della DM nella sede dell'idropo precedente. La chiave per eseguire un intervento chirurgico di successo è iniziare la stromectomia dal sito opposto al presunto punto di rottura della DM, lasciando l'area dell'idropo per ultima e gestendola come qualsiasi altra rottura intraoperatoria della DM (14, 20-23).

La **ricidiva di cheratocono** dopo cheratoplastica è in gran parte correlata ad un pregresso trapianto di diametro troppo piccolo, che non ha rimosso l'intero cono. Questa evenienza può essere gestita successo ripetendo una DALK più larga, o anche una DALK in una PK precedente. Nel caso specifico di un DALK su una precedente PK, le tecniche di dissezione manuale dovrebbero essere considerate come prima scelta, per evitare lo scoppio della Big-bubble se questa si dovesse allargare oltre il margine della trapiantazione penetrante a tutto spessore (14, 24).

La gestione chirurgica del **cheratoglobulo** è particolarmente impegnativa a causa dell'esteso assottigliamento corneale da limbus a limbus. Non c'è un parere unanime sul miglior trattamento chirurgico per questa patologia, tuttavia, al fine di evitare il posizionamento della giunzione donatore-ricevente nella medio-periferia

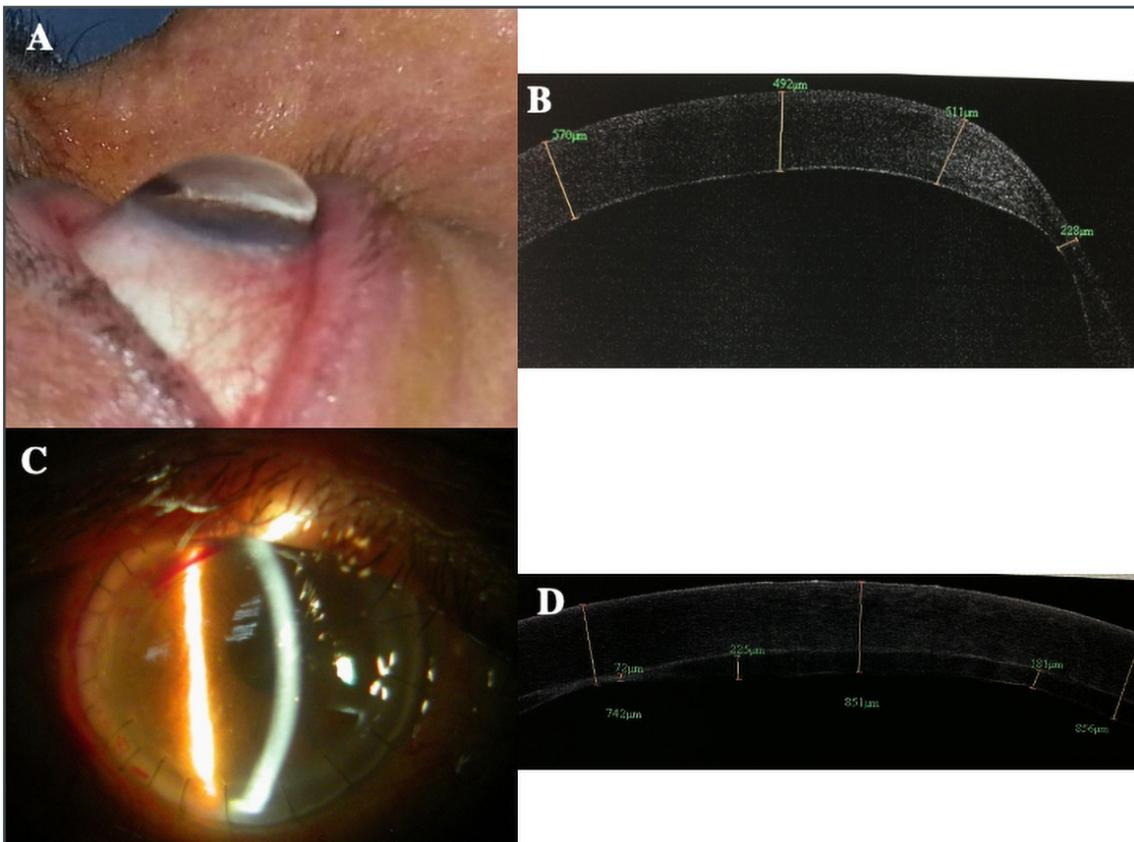


Figura 2 - DALK manuale in cheratoglobo. A-B) Fotografia e AS-OCT preoperatorio. C-D) Fotografia e AS-OCT postoperatorio.

assottigliata e per creare una migliore stabilità, questi casi richiedono trapianti molto larghi da limbus a limbus (25). La vicinanza al limbus è ben nota come fattore di rischio per il rigetto del lembo trapiantato.

I dati pubblicati mostrano che i risultati della PK dipendono dall'indicazione chirurgica per cui è stato eseguito il trapianto, e sono migliori in caso di cheratocono e peggiori nei casi con vascolarizzazione attiva o quando deve essere eseguito un innesto di grandi dimensioni (26). È intuitivo che DALK avrebbe una prognosi migliore in questi pazienti.

La tecnica di scelta per il cheratoglobo dovrebbe essere la DALK con dissezione manuale (14, 27) (Fig. 2).

Vajpayee et al. hanno descritto una tecnica di DALK modificata molto interessante chiamata "tuck in", che ha l'obiettivo di fornire un ulteriore supporto tettonico alla cornea periferica e faci-

litare la sutura del donatore. Questa prevede la creazione di una flangia periferica a spessore parziale di circa 2,5-3 mm nello stroma posteriore del lenticolo donatore. La flangia viene quindi integrata in una tasca stromale a 360° nella cornea ricevente, seguita dalla sutura dell'innesto. Questa procedura è indicata non solo per il cheratoglobo, ma anche per tutti i casi di assottigliamento corneale periferico avanzato, come la degenerazione marginale pellucida (28-29). La **degenerazione marginale pellucida** (PMD) è una rara malattia ectasica, che tipicamente colpisce la cornea infero-periferica a forma di mezzaluna. La chirurgia è indicata quando gli occhiali e le lenti a contatto non sono in grado di fornire una visione soddisfacente. Sebbene siano state descritte numerose tecniche chirurgiche per i pazienti con PMD, attualmente non vi è consenso su quale metodo fornisca il trattamento più efficace. Considerando la localiz-

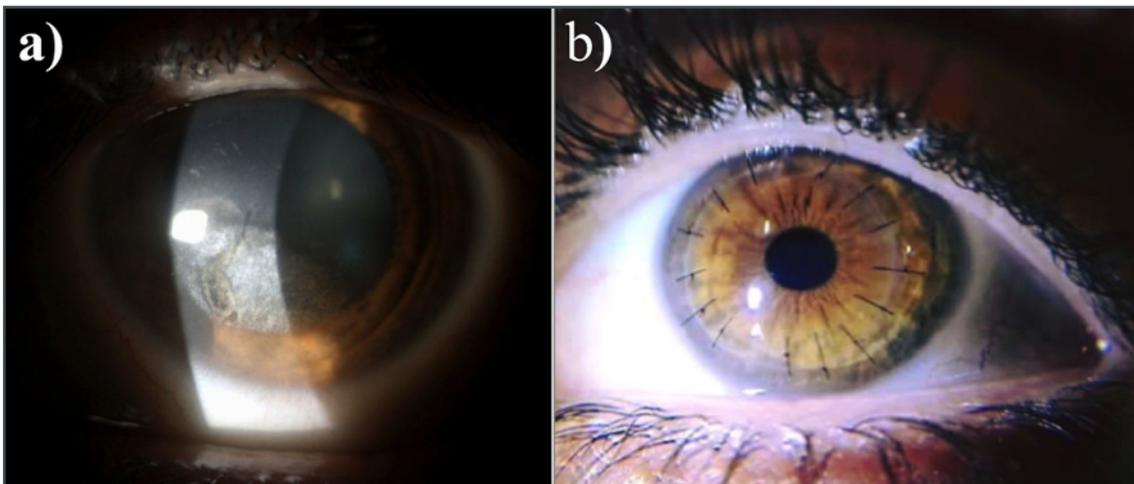


Figura 3 - DALK in cicatrice da HSV. A) Pre-op; b) Post-op dopo 1 anno. Pubblicata da Sarnicola E, Sarnicola C, Sarnicola V., Book chapter "Anterior Lamellar Keratoplasty", Alió, Jorge L. - Modern Keratoplasty. Copyright © [2023] (Springer Nature). In press.

zazione periferica della malattia, sono evidenti i vantaggi in termini di rigetto delle tecniche lamellari (30-31). Tra queste opzioni, sono stati riportati buoni risultati con DALK molto larghe per casi altamente ectasici, anche in occhi con pregresse perforazioni (32-33).

Leucomi corneali

Sebbene le opacità corneali superficiali possano essere trattate con PTK (cheratectomia fototerapeutica), i leucomi più profondi visivamente significativi sono candidati per la DALK. Le cause del leucoma possono variare e alcune di esse meritano un approfondimento.

Tra le cicatrici stromali post infettive, le **cicatrici correlate al virus herpes simplex (HSV)** sono quelle che possono beneficiare maggiormente del basso insulto immunologico della DALK. Nelle infezioni da HSV, in particolare la cheratite stromale immunitaria, la relazione tra rigetto e recidiva dell'infezione è particolarmente significativa. Il rigetto può innescare una recidiva di HSV e viceversa. In un'ampia serie di casi di 52 occhi, la DALK associata a terapia antivirale orale a lungo termine e steroidi locali a lungo termine, ha mostrato una buona efficacia sia

nella riabilitazione visiva che nella prevenzione della recidiva dell'infezione (34) (Fig. 3). Diversi altri gli studi, pur confermando DALK come un buon trattamento chirurgico per la cicatrice stromale post-erpetica, hanno riportato una certa percentuale di recidiva di HSV, probabilmente a causa di un trattamento antivirale profilattico postoperatorio più breve. Molto probabilmente la profilassi antivirale orale va mantenuta per molti anni/a vita, vista l'ottima tollerabilità della terapia.

Gravi lesioni termiche/chimiche spesso provocano opacità corneale e deficit di cellule staminali limbari (LSCD). Gli occhi con LSCD significativo non sono candidati per la cheratoplastica convenzionale poiché, in questi pazienti, l'esito del solo trapianto di cornea è molto scarso in quanto il LSCD si ripresenta non appena l'epitelio del donatore fallisce; è obbligatorio eseguire prima l'innesto di cellule staminali della superficie oculare. Una volta che la superficie oculare è stata ripristinata, la cicatrizzazione corneale residua può essere trattata con la cheratoplastica. Questi occhi presentano spesso un certo grado di infiammazione e neovascolarizzazione corneale; quindi, l'esecuzione di un DALK miglio-

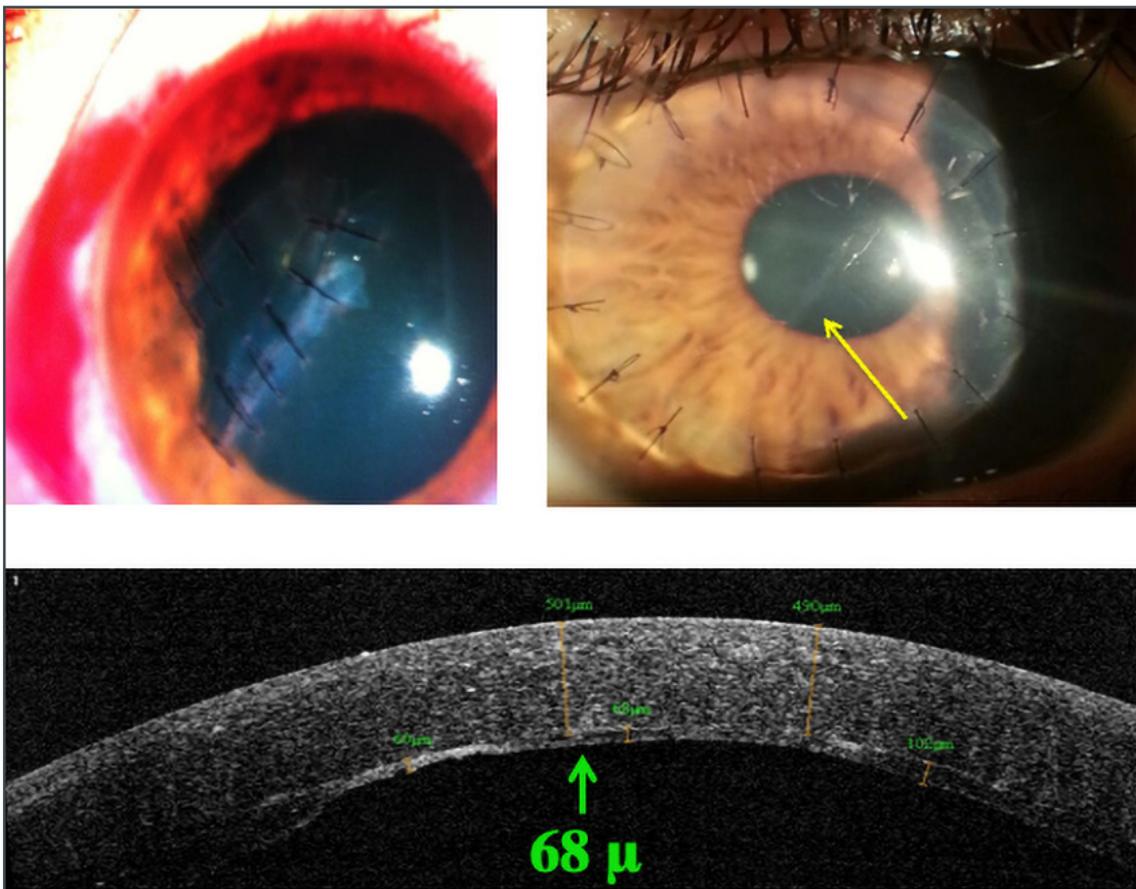


Figura 4 - DALK manuale in ferita penetrante. Immagini del pre-op (sinistra) e post-op (destra). La freccia gialla indica un minimo residuo cicatriziale nel letto residuo del ricevente. L'AS-OCT mostra un letto residuo regolare e sottile. Pubblicata da Sarnicola E, Sarnicola C, Cheung AY, Sarnicola V, Deep anterior lamellar keratoplasty for corneal penetrating wounds. Eur J Ophthalmol. 2021 May 2. Online ahead of print. Copyright © [2021] (SAGE). doi: 10.1177/11206721211014385.

ra la prognosi di sopravvivenza dell'innesto (2, 35, 26, 36-38).

Le cicatrici stromali in zona ottica, risultanti da **ferite corneali penetranti o perforanti**, sono generalmente considerate un'indicazione per la PK. La frequente cataratta traumatica associata viene molto spesso affrontata insieme alla cheratoplastica eseguendo un triplice intervento. Pur fornendo risultati anatomici soddisfacenti, questo approccio non consente una facile scelta del potere refrattivo della IOL, con il rischio di scarsi risultati visivi (39-41).

Recentemente la DALK è stata proposta in questi casi, a condizione che non vi sia stata una perdita significativa di tessuto corneale. Oltre ai noti vantaggi rispetto alla PK, la DALK consente

al chirurgo di eseguire in modo sicuro una chirurgia a stadi. Il rinvio dell'intervento di cataratta ad un anno dopo la DALK fornisce parametri stabili e più affidabili per scegliere il potere IOL appropriato e persino di ridurre l'astigmatismo residuo post-cheratoplastica residuo. L'esecuzione di una DALK negli occhi con una storia di ferita perforante a tutto spessore, e quindi con una rottura della DM è sicuramente impegnativa; tuttavia, non è impossibile. Si consiglia di eseguire la DALK almeno un anno dopo l'infortunio, per dare alla cornea tempo sufficiente per una buona cicatrizzazione. Data la presenza di una rottura della DM, la tecnica di scelta è la dissezione manuale trattando l'area perforata per ultima (42) (Fig. 4).

Distrofie stromali

La PTK è solitamente la modalità terapeutica inizialmente preferita per il trattamento delle distrofie stromali che colpiscono principalmente lo stroma corneale anteriore. Tuttavia, i pazienti che mostrano un coinvolgimento pan-stromale o dello stroma posteriore necessitano di una cheratoplastica. Sono stati riportati buoni risultati visivi per diversi tipi di distrofie stromali sia con DALK che con PK (43-48). Tuttavia, la recidiva della distrofia può verificarsi nella cornea donatore, indipendentemente dal tipo di cheratoplastica eseguita e, se clinicamente significativa, può richiedere la ripetizione del trapianto. L'esecuzione di una DALK rappresenta la scelta migliore, poiché il la sostituzione del lembo di DALK è relativamente facile e non è gravata dal progressivo aumento del rischio di rigetto come nel caso di PK ripetute (49-50).

Per essere esaustivi, va detto che la distrofia corneale maculare può essere associata ad una disfunzione endoteliale.

Tuttavia, nei casi avanzati, potrebbe non essere facile valutare correttamente la funzione endoteliale, poiché anche la pachimetria corneale è solitamente anormale. Dati i suoi notevoli vantaggi, la DALK dovrebbe comunque essere eseguita dove non vi è una chiara evidenza di disfunzione endoteliale (45, 51).

Infezioni corneali attive non responsive alla terapia medica

Il successo del trattamento delle infezioni corneali fungine o amebiche è spesso compromesso da diagnosi errata, mancanza di una terapia medica efficace e ritardo nell'inizio della cura. La PK terapeutica convenzionale (TPK) è la procedura chirurgica più comunemente impiegata, tuttavia, è gravata dal rischio di diffusione intraoculare dell'infezione con conseguente endoftalmite secondaria. Inoltre, data la frequente

presenza di infiammazione grave, la TPK è anche considerata ad alto rischio di rigetto endoteliale (52). La trasparenza del lembo a 1 anno dopo l'intervento e la recidiva dell'infezione sono state riscontrate rispettivamente nel 51,3% e nel 30% dei casi di TPK per cheratiti fungine (53). Anche la sopravvivenza dell'innesto dopo TPK eseguita nei casi di cheratite da *Acanthamoeba* (AK) è scarsa ed è stato riportato che varia dal 55% al 78% a 1 anno dall'intervento, con un tasso di recidiva che va dal 38% al 13% (53-54). Per questi motivi, la TPK è solitamente ritardata e viene eseguita in casi disperati per prevenire l'imminente perforazione corneale o l'estensione sclerale dell'infezione (55-56).

La DALK terapeutica (TDALK), grazie al risparmio dell'endotelio del ricevente, può rappresentare una migliore opzione chirurgica in questi occhi infiammati, evitando il rischio di rigetto endoteliale. Inoltre, la TDALK impedisce la diffusione intraoculare dell'infezione, perché evita l'ingresso in camera anteriore durante l'intervento. Tuttavia, TDALK potrebbe essere meno efficace della PK nell'eradicare l'infezione in casi molto avanzati; pertanto, è cruciale un approccio chirurgico tempestivo e precoce per aumentare le probabilità che la DALK terapeutica sia radicale (57-60). Un intervento chirurgico tempestivo e precoce sembra essere anche la chiave per evitare complicazioni dovute a infiammazione prolungata e al trattamento topico tossico post-operatorio protratto (61-63).

In uno studio comparativo tra TDALK e TPK per cheratiti microbiche gravi, Anshu et al. riportano un tasso di recidiva dell'infezione del 15,3% (4 casi su 26 occhi) dopo TDALK e un tasso di recidiva del 12% (12 casi su 100 occhi) dopo TPK (60). Tuttavia, tutti i casi di recidiva dell'infezione nel gruppo TDALK si sono verificati in DALK manuali.

Tre casi sono stati trattati con una seconda

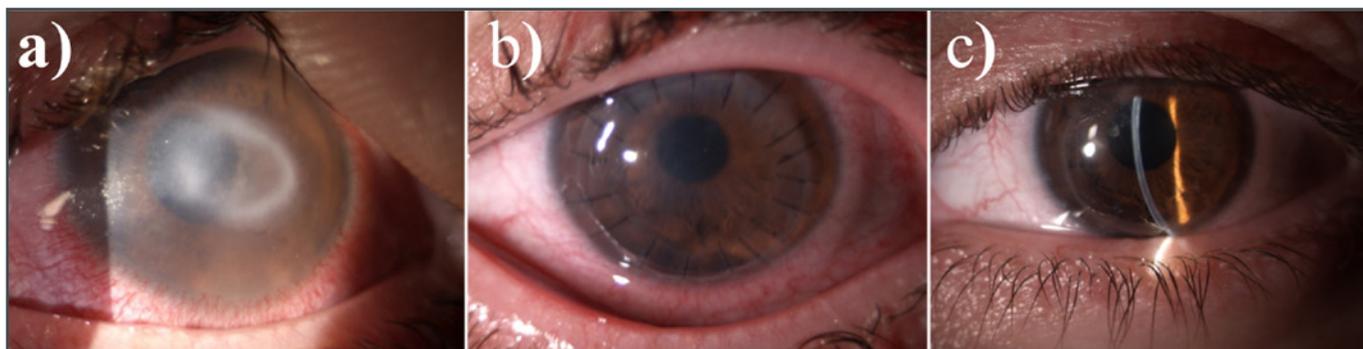


Figura 5 - DALK terapeutica precoce in un caso di cheratite da Acanthamoeba non responsiva alla terapia medica. A) Pre-op; B) Post-op a 1 settimana, C) Post-op a 18 mesi. Pubblicata da Sarnicola E, Sarnicola C, Sarnicola V., Book chapter "Anterior Lamellar Keratoplasty", Alió, Jorge L. - Modern Keratoplasty. Copyright © [2023] (Springer Nature). In press.

DALK manuale più profonda e più larga, senza ulteriori recidive. Nel quarto caso il trattamento medico ha consentito la risoluzione dell'infezione, ma si è verificato il fallimento del trapianto. Al contrario, i casi di recidiva nel gruppo TPK hanno avuto uno scarso esito finale e 9 occhi su 12 alla fine sono andati incontro ad eviscerazione. Considerando che i pazienti del gruppo TPK avevano in realtà lesioni più estese e avanzate e che il gruppo TDALK aveva avuto esiti più favorevoli, Anshu et al. hanno concluso che un intervento precoce con chirurgia lamellare è un'opzione ragionevole (60).

Sarnicola et al. hanno più recentemente pubblicato due studi che dimostrano ottimi risultati di TDALK precoce in infezioni corneali pericolose, precisamente in 11 occhi affetti da cheratite attiva da Acanthamoeba e 23 occhi affetti da cheratite attiva da funghi. In entrambe le casistiche, a 1 anno di follow-up non sono stati osservati episodi di rigetto, recidiva o fallimento del trapianto. Le indicazioni per una TDALK precoce erano: scarsa risposta alla terapia medica mirata, ulcera significativa nella zona ottica che non aveva ancora coinvolto l'intero stroma (profondità della lesione superiore a 150 μm , ma inferiore a 300 μm), gravità e pericolosità dell'infezione (Acanthamoeba e funghi) e, in alcuni casi, compliance del paziente.

Nonostante questi ottimi risultati, è fondamentale che solo i chirurghi con un basso tasso di conversione in PK eseguano questa procedura (57, 59) (Fig. 5).

Descemetoccele

Il descemetoccele è una grave complicanza dell'ulcera corneale. Un piccolo descemetoccele può essere riparato con successo con l'innesto di membrana amniotica multistrato; tuttavia, la gestione chirurgica di un descemetoccele più grande, ricorrente o infetto può richiedere una cheratoplastica. La DALK può essere eseguita anche in questi casi. La dissezione manuale è la tecnica di scelta e raccomandiamo di sezionare l'area del descemetoccele per ultima, utilizzando le stesse precauzioni/approccio suggerito quando si esegue una DALK per ferite corneali penetranti, poiché il descemetoccele potrebbe rompersi durante l'intervento (14, 64-65) (Fig. 6).

Alterazioni corneali in esiti di cheratotomia radiale

La cheratotomia radiale (RK) era una procedura refrattiva utilizzata per correggere la miopia prima dell'era delle procedure ablative ad eccimeri. Nonostante gli iniziali risultati soddisfacenti, il follow-up a lungo termine dei pazienti ha mostrato instabilità corneale con frequenti

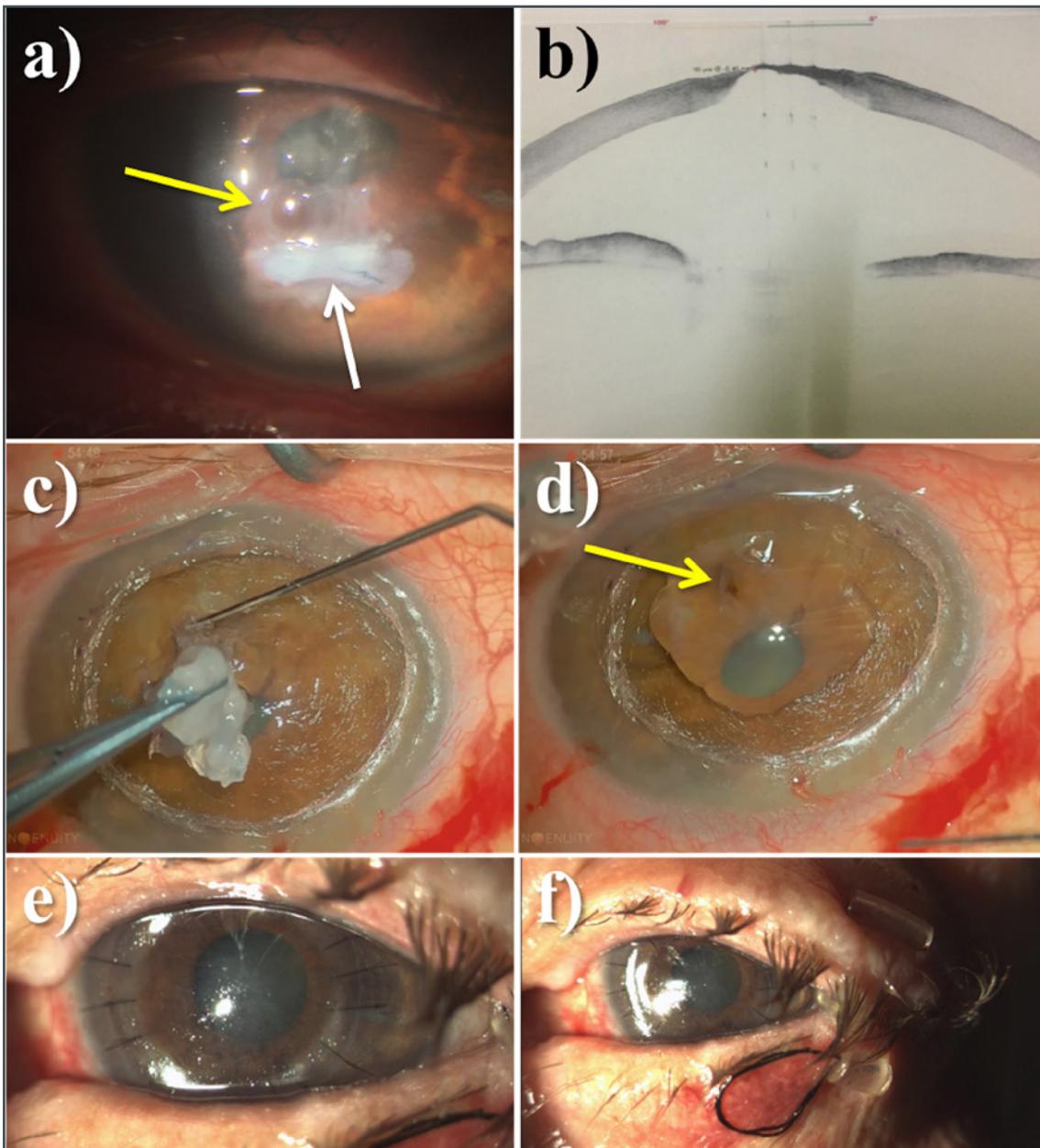


Figura 6 - DALK in descemetocel (cheratopatia neurotrofica in HSV)

A) Pre-op: l'immagine mostra la recidiva di un descemetocel (freccia gialla) dopo riassorbimento della membrana amniotica (freccia bianca); B) Pre-op AS-OCT; C) DALK manual dissecando l'area del descemetocel per ultima; D) Rottura del letto ricevente nell'area del descemetocel (freccia gialla); E) Post-op a 1 settimana; F) Post-op a 1 settimana che mostra la presenza di tarsorrafia temporanea per promuovere la riparazione epiteliale.

Publicata da Sarnicola E, Sarnicola C, Sarnicola V., Book chapter "Anterior Lamellar Keratoplasty", Alió, Jorge L. - Modern Keratoplasty. Copyright © [2023] (Springer Nature). In press.

fluttuazioni visive e shifts ipermetropici, che portano a scarsa acuità visiva (66). In un recente studio sulla DALK eseguita in pazienti con RK, le indicazioni per il trapianto di cornea sono state astigmatismo irregolare significativo (50%), cicatrici centrale o haze (40%) e ipermetropia

progressiva con fluttuazione visiva (10%) (67). Sebbene la tecnica Big-bubble si sia dimostrata fattibile, le tecniche di dissezione manuale possono essere più sicure, considerando il rischio significativo che le incisioni della RK possano aver raggiunto la DM (14, 67).

Conclusioni

L'assenza di rigetto endoteliale nella DALK ha un impatto molto significativo non solo nella prognosi dei pazienti con cheratocono, ma anche per i trapianti di cornea ad alto rischio (ovvero disturbi che richiedono innesti di grandi dimensioni, presenza di neovascolarizzazione,

infiammazione, infezioni attive, ecc.). La DALK, nonostante tecnicamente più impegnativa, può essere eseguita anche in casi con anamnesi di idrope, cheratotomia radiale, ferite perforanti e descemetocelate.

In questi casi dovrebbero essere preferite le tecniche manuali.

REFERENCES

1. Colby K. Update on Corneal Transplant in 2021. *JAMA*. 2021;325(18):1886-7. DOI: 10.1001/jama.2020.17382
2. Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplantation. *Lancet*. 2012;379(9827):1749-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60437-1
3. Rich LF. Expanding the scope of lamellar keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1999;97:771-814. PMID: PMC1298281
4. America EBAO. *Eye Banking Statistical Report*. Washington DC: Eye Bank Association of America; 1997.
5. Sarnicola C, Sarnicola E, Perri P, Sarnicola V. Recent Developments in Cornea and Corneal Transplants. In: Grzybowski A, editor. *Current Concepts in Ophthalmology*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 35-53. DOI:10.1007/978-3-030-25389-9.
6. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011;118(1):209-18. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.11.002.
7. Sarnicola V, Toro P, Sarnicola C, Sarnicola E, Ruggiero A. Long-term graft survival in deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 2012;31(6):621-6. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823d0412.
8. Sarnicola E, Sarnicola C, Sarnicola V. Techniques of Anterior Lamellar Keratoplasty. In: Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea 5th ed, Volume 2*, Elsevier, 2021
9. Arenas E, Esquenazi S, Anwar M, Terry M. Lamellar corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(6):510-29. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.01.009
10. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-85. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.01.018
11. Sarnicola E, Sarnicola C, Cheung AY, Holland EJ, Sarnicola V. Surgical Corneal Anatomy in Deep Anterior Lamellar Keratoplasty: Suggestion of New Acronyms. *Cornea*. 2019;38(4):515-22. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001845.
12. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(3):398-403. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)01181-6
13. Fogla R, Sahay P, Sharma N. Preferred practice pattern and observed outcome of deep anterior lamellar keratoplasty - A survey of Indian corneal surgeons. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(6):1553-8. DOI: 10.4103/ijo.IJO_3067_20
14. Sarnicola C, Sarnicola E, Sarnicola V, Anwar M. Indications for Anterior Lamellar Keratoplasty. In: Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea 5th ed, Volume 2*, Elsevier, 2021.
15. Sarnicola V, Toro P, Gentile D, Hannush SB. Descemet DALK and predescemet DALK: outcomes in 236 cases of keratoconus. *Cornea*. 2010;29(1):53-9. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a31aea
16. Williams KA, Keane MC. Outcomes of corneal transplantation in Australia, in an era of lamellar keratoplasty. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(4):374-85. DOI: 10.1111/ceo.14089
17. Eye Bank Association of America (EBAA). *Eye Banking Statistical Report 2017*. Washington, DC2018.
18. Arnalich-Montiel F, Alió Del Barrio JL, Alió JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:2. DOI: 10.1186/s40662-016-0033-y
19. Romano V, Iovieno A, Parente G, Soldani AM, Fontana L. Long-term clinical outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(3):505-11. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.11.033
20. Sarnicola C, Sarnicola E, Cheung AY, Sarnicola V. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty: Can All Ruptures Be Fixed? *Cornea*. 2022. DOI: 10.1097/ICO.0000000000003054
21. Chew AC, Mehta JS, Tan DT. Deep lamellar keratoplasty after resolution of hydrops in keratoconus. *Cornea*. 2011;30(4):454-9. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181f0b1f3

22. Fuest M, Mehta JS. Strategies for Deep Anterior Lamellar Keratoplasty After Hydrops in Keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2018;44(2):69-76. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000383
23. Jacob S, Narasimhan S, Agarwal A, Sambath J, Umamaheshwari G, Saijijmol AI. Primary Modified Predescemetom Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Acute Corneal Hydrops. *Cornea*. 2018;37(10):1328-33. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001693
24. Lake D, Hamada S, Khan S, Daya SM. Deep anterior lamellar keratoplasty over penetrating keratoplasty for host rim thinning and ectasia. *Cornea*. 2009;28(5):489-92. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31818d3b3c
25. Wallang BS, Das S. Keratoglobus. *Eye (Lond)*. 2013;27(9):1004-12. DOI: 10.1038/eye.2013.130
26. Williams KA, Lowe M, Bartlett C, Kelly TL, Coster DJ, Contributors A. Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry. *Transplantation*. 2008;86(12):1720-4. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181903b0a
27. Sarnicola E, Sarnicola C, Cheung AY, Panico E, Panico C, Sarnicola V. Total or subtotal full thickness recipient bed cut to repair donor-recipient curvature disparity in cases of DM rupture with manual DALK. *Eur J Ophthalmol*. 2020;1120672120932833. DOI: 10.1177/1120672120932833
28. Vajpayee RB, Bhartiya P, Sharma N. Central lamellar keratoplasty with peripheral intralamellar tuck: a new surgical technique for keratoglobus. *Cornea*. 2002;21(7):657-60. DOI: 10.1097/00003226-200210000-00005
29. Kaushal S, Jhanji V, Sharma N, Tandon R, Titiyal JS, Vajpayee RB. "Tuck In" Lamellar Keratoplasty (TILK) for corneal ectasias involving corneal periphery. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(2):286-90. DOI: 10.1136/bjo.2007.12462
30. Jinabhai A, Radhakrishnan H, O'Donnell C. Pellucid corneal marginal degeneration: A review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2011;34(2):56-63. DOI: 10.1016/j.clae.2010.11.007
31. Moshirfar M, Edmonds JN, Behunin NL, Christiansen SM. Current options in the management of pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg*. 2014;30(7):474-85. DOI: 10.3928/1081597X-20140429-02
32. Millar MJ, Maloof A. Deep lamellar keratoplasty for pellucid marginal degeneration: review of management options for corneal perforation. *Cornea*. 2008;27(8):953-6. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31816ed516
33. Al-Torbak AA. Deep anterior lamellar keratoplasty for pellucid marginal degeneration. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27(1):11-4. DOI: 10.1016/j.sjopt.2012.04.001
34. Sarnicola V, Toro P. Deep anterior lamellar keratoplasty in herpes simplex corneal opacities. *Cornea*. 2010;29(1):60-4. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a317d3
35. Cheung AY, Sarnicola E, Denny MR, Sepsakos L, Auteri NJ, Holland EJ. Limbal Stem Cell Deficiency: Demographics and Clinical Characteristics of a Large Retrospective Series at a Single Tertiary Referral Center. *Cornea*. 2021;40(12):1525-31. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002770
36. Sepsakos L, Cheung AY, Holland EJ. Outcomes of Keratoplasty After Ocular Surface Stem Cell Transplantation. *Cornea*. 2017;36(9):1025-30. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001267
37. Yao YF, Zhang B, Zhou P, Jiang JK. Autologous limbal grafting combined with deep lamellar keratoplasty in unilateral eye with severe chemical or thermal burn at late stage. *Ophthalmology*. 2002;109(11):2011-7. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01258-7
38. Fogla R, Padmanabhan P. Deep anterior lamellar keratoplasty combined with autologous limbal stem cell transplantation in unilateral severe chemical injury. *Cornea*. 2005;24(4):421-5. DOI: 10.1097/01.icc.0000151550.51556.2d
39. Sarnicola C, Sarnicola E, Panico E, Panico C, Sarnicola V. Cataract surgery in corneal transplantation. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31(1):23-7. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000635
40. Inoue Y. Corneal triple procedure. *Semin Ophthalmol*. 2001;16(3):113-8. DOI: 10.1076/soph.16.3.113.4202
41. Oie Y, Nishida K. Triple procedure: cataract extraction, intraocular lens implantation, and corneal graft. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(1):63-6. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000337
42. Sarnicola E, Sarnicola C, Cheung AY, Sarnicola V. Deep anterior lamellar keratoplasty for corneal penetrating wounds. *Eur J Ophthalmol*. 2021;11206721211014385. DOI: 10.1177/11206721211014385
43. Moshirfar M, Bennett P, Ronquillo Y. *Corneal Dystrophy: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021.*
44. Mohamed A, Chaurasia S, Ramappa M, Murthy SI, Garg P. Outcomes of keratoplasty in lattice corneal dystrophy in a large cohort of Indian eyes. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(5):666-72. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1150_17
45. Sogutlu Sari E, Kubaloglu A, Unal M, Piner D, Bulut N, Erol MK, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy: a randomized trial. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(2):267-74.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.03.007
46. Unal M, Arslan OS, Atalay E, Mangan MS, Bilgin AB. Deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of stromal corneal dystrophies. *Cornea*. 2013;32(3):301-5. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31825718ca
47. Vajpayee RB, Tyagi J, Sharma N, Kumar N, Jhanji V, Titiyal JS. Deep anterior lamellar keratoplasty by big-bubble technique for treatment corneal stromal opacities. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(6):954-7. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.02.036
48. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(2):159-65. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01523-4

49. Lewis DR, Price MO, Feng MT, Price FW. Recurrence of Granular Corneal Dystrophy Type 1 After Phototherapeutic Keratectomy, Lamellar Keratoplasty, and Penetrating Keratoplasty in a Single Population. *Cornea*. 2017;36(10):1227-32. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001303
50. Marcon AS, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Recurrence of corneal stromal dystrophies after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2003;22(1):19-21. DOI: 10.1097/00003226-200301000-00005
51. Reddy JC, Murthy SI, Vaddavalli PK, Garg P, Ramappa M, Chaurasia S, et al. Clinical outcomes and risk factors for graft failure after deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy. *Cornea*. 2015;34(2):171-6. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000327
52. Sharma N, Jain M, Sehra SV, Maharana P, Agarwal T, Satpathy G, et al. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty from a tertiary eye care centre in northern India. *Cornea*. 2014;33(2):114-8. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000025
53. Chen WL, Wu CY, Hu FR, Wang IJ. Therapeutic penetrating keratoplasty for microbial keratitis in Taiwan from 1987 to 2001. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(4):736-43. DOI: 10.1016/j.ajo.2003.11.010
54. Kashiwabuchi RT, de Freitas D, Alvarenga LS, Vieira L, Contarini P, Sato E, et al. Corneal graft survival after therapeutic keratoplasty for Acanthamoeba keratitis. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(6):666-9. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.01086.x
55. Dart JK, Saw VP, Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):487-99.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.06.009
56. Kaufman AR, Tu EY. Advances in the management of Acanthamoeba keratitis: A review of the literature and synthesized algorithmic approach. *Ocul Surf*. 2022;25:26-36. DOI: 10.1016/j.jtos.2022.04.003
57. Sarnicola E, Sarnicola C, Sabatino F, Tosi GM, Perri P, Sarnicola V. Early Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK) for Acanthamoeba Keratitis Poorly Responsive to Medical Treatment. *Cornea*. 2016;35(1):1-5. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000681
58. Sarnicola V, Sarnicola E, Sarnicola C, Sabatino F, Tosi GM, Perri P. Reply. *Cornea*. 2016;35(6):e14-5. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000832
59. Sabatino F, Sarnicola E, Sarnicola C, Tosi GM, Perri P, Sarnicola V, et al. Early deep anterior lamellar keratoplasty for fungal keratitis poorly responsive to medical treatment. *Eye (Lond)*. 2017. DOI: 10.1038/eye.2017.228
60. Anshu A, Parthasarathy A, Mehta JS, Htoon HM, Tan DT. Outcomes of therapeutic deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for advanced infectious keratitis: a comparative study. *Ophthalmology*. 2009;116(4):615-23. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.043
61. Bagga B, Garg P, Joseph J, Mohamed A, Kalra P. Outcome of therapeutic deep anterior lamellar keratoplasty in advanced. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(3):442-6. DOI: 10.4103/ijo.IJO_307_19
62. Laurik KL, Szentmáry N, Daas L, Langenbacher A, Seitz B. Early Penetrating Keratoplasty À Chaud May Improve Outcome in Therapy-Resistant Acanthamoeba Keratitis. *Adv Ther*. 2019;36(9):2528-40. DOI: 10.1007/s12325-019-01031-3
63. Ehlers N, Hjortdal J. Are cataract and iris atrophy toxic complications of medical treatment of acanthamoeba keratitis? *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(2):228-31. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2004.00237.x
64. Sharma N, Kumar C, Mannan R, Titiyal JS, Vajpayee RB. Surgical technique of deep anterior lamellar keratoplasty in descemetocèles. *Cornea*. 2010;29(12):1448-51. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181e2ef9c
65. Gabison EE, Doan S, Catanese M, Chastang P, Ben M'hamed M, Cochereau I. Modified deep anterior lamellar keratoplasty in the management of small and large epithelialized descemetocèles. *Cornea*. 2011;30(10):1179-82. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182031c81
66. Waring GO, Lynn MJ, McDonnell PJ. Results of the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study 10 years after surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(10):1298-308. DOI: 10.1001/archophth.1994.01090220048022
67. Einan-Lifshitz A, Belkin A, Sorkin N, Mednick Z, Boutin T, Kreimeier M, et al. Evaluation of Big Bubble Technique for Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Patients With Radial Keratotomy. *Cornea*. 2019;38(2):194-7. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001811



Francesca Simonelli, Francesco Testa, Claudio Iovino, Paolo Melillo,
Valentina Di Iorio, Settimio Rossi, Michele Della Corte

Eye Clinic, Multidisciplinary Department of Medical, Surgical and Dental Sciences,
University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy



Cambiamenti anatomici e funzionali dopo trattamento con Voretigene Neparvovec in bambini con distrofia retinica RP65 correlata

ABSTRACT

Introduzione: Le mutazioni a carico del gene RPE65 rappresentano fino al 16 % dei casi di Amaurosi Congenita di Leber e fino al 2% di Retinite Pigmentosa.

In questo articolo riportiamo la nostra esperienza sulla terapia genica sottoretinica con Voretigene Neparvovec in pazienti con distrofia retinica RPE65 correlata. In particolare, soffermandoci sui cambiamenti anatomici e funzionali indotti dal trattamento.

Materiali e Metodi: Studio retrospettivo che include sei pazienti pediatrici sottoposti ad esame oftalmologico completo. L'acuità visiva corretta e la tomografia a coerenza ottica (OCT) sono state eseguite al baseline e ad ogni follow-up. In particolare, sono stati analizzati gli spessori retinici con particolare riguardo allo strato nucleare esterno.

Risultati: L'acuità visiva corretta è migliorata significativamente ad 1 e 6 mesi ($P < 0.001$). Lo spessore della retina centrale e dello strato nucleare esterno hanno mostrato un progressivo incremento ($6.4 \pm 19.2 \mu\text{m}$; $P = 0.080$ and $3.42 \pm 7.68 \mu\text{m}$; $P = 0.091$, rispettivamente) a 6 mesi. Inoltre, un incremento statisticamente significativo dello spessore dello strato nucleare esterno è stato osservato nell'anello interno della griglia ETDRS al mese 1 ($4.7 \pm 8.4 \mu\text{m}$; $P < 0.001$) e 6 ($4.7 \pm 8.4 \mu\text{m}$; $P < 0.001$). Il distacco maculare intraoperatorio non era associato ad un maggiore vantaggio in termini di guadagno di acuità visiva, ma bensì ad una lieve riduzione dello spessore dello strato nucleare esterno.

Conclusioni: Il miglioramento dell'acuità visiva e l'incremento dello spessore dello strato nucleare esterno suggeriscono che il miglioramento funzionale post trattamento in pazienti con distrofia retinica RPE65 correlata, possa essere associato al parziale ripristino della morfologia foveale.

Keywords: Distrofie retiniche ereditarie; Voretigene Neparvovec; Terapia genica.

Introduzione

Le distrofie retiniche ereditarie rappresentano una delle principali cause di cecità legale nell'infanzia. Si tratta di un gruppo di patologie oculari rare, eterogenee da un punto di vista clinico e

genetico, caratterizzate da una progressiva degenerazione retinica. L'amaurosi congenita di Leber ("Leber congenital amaurosis" LCA) fu descritta la prima volta da Theodore Leber nel 1869; oggi il termine si riferisce ad un gruppo

di distrofie retiniche di tipo rod-cone ad esordio precoce, severe, con un pattern di trasmissione autosomico recessivo. L'amaurosi congenita di Leber (LCA) rappresenta circa il 5% di tutte le forme di distrofie retiniche ereditarie ed ha una prevalenza di circa 1:80.000- 1: 200.000^{1,2}.

I geni coinvolti con maggiore frequenza nella LCA sono GUCY2D, CEP290, CRB1, RDH12 e RPE65, con una discreta variabilità a seconda delle diverse coorti studiate³.

I pazienti affetti da LCA manifestano entro i primi mesi di vita nistagmo, riflessi pupillari torpidi o pupille amaurotiche, il segno oculo-digitale di Franceschetti (che consiste nel premere sull'occhio con le dita, probabilmente per stimolare i fotorecettori disfunzionali inducendo dei fosfeni) nelle forme più severe.

L'esame del fondo oculare può risultare normale inizialmente o possono essere riscontrati quadri oftalmoscopici di diversa severità, con caratteristiche simili alla Retinite Pigmentosa (RP) con pallore del disco ottico, attenuazione della trama vascolare, presenza di pigmento tipico ed atipico in media periferia e più raramente un coinvolgimento maculare³.

solitamente non è registrabile, che di quella fotopica. Anche per quanto riguarda l'esame all'autofluorescenza possiamo avere quadri diversi a seconda del gene coinvolto; infatti, nei pazienti con fenotipi meno severi è ancora possibile identificare l'autofluorescenza retinica.

RPE65 è uno dei primi geni espressi nell'epitelio pigmentato retinico (EPR) ad essere stato associato alle distrofie retiniche ereditarie⁴.

Mutazioni bi-alleleliche a carico di questo gene sono responsabili di quadri fenotipici diversi tra loro. In particolare, si è visto che nel 66% dei casi esse si associano ad un fenotipo di LCA2 e nel 16% ad un fenotipo di RP (RP20)⁵.

Il gene RPE65, si trova sul cromosoma 1, locus 1p31.2, e contiene 14 esoni codificanti. In particolare, converte gli all-trans-retinil-esteri in 11-cis-retinolo permettendo la rigenerazione dell'11-cis retinale e quindi del cromoforo della rodopsina a seguito di un evento di fotoisomerizzazione⁴.

Una mutazione in RPE65 che causa un deficit dell'enzima comporta una ridotta disponibilità di 11 cis-retinale, un accumulo progressivo di granuli di pigmento nell'EPR e una progressiva

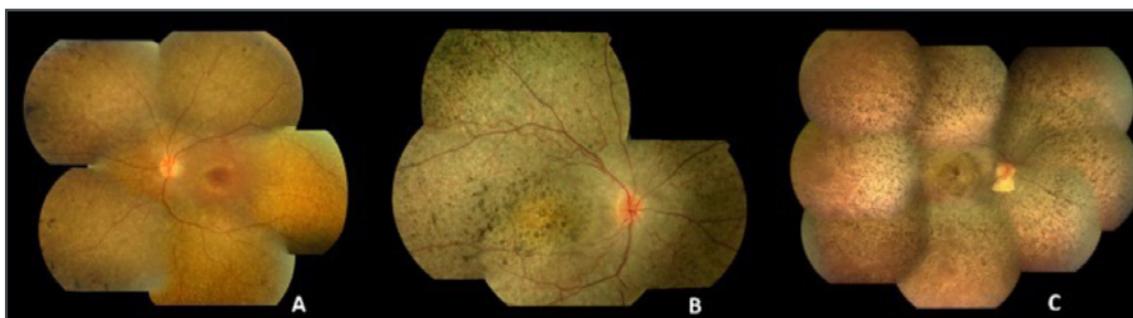


Figura 1 - A, B, C Diversi esempi di quadri oftalmoscopici in pazienti con LCA

Gli esami strumentali utilizzati per la diagnosi sono rappresentati da: campo visivo Goldmann, elettroretinogramma, tomografia a coerenza ottica (OCT) ed autofluorescenza. Inoltre, l'elettroretinogramma mostra una severa compromissione sia della componente scotopica, che

degenerazione retinica, inizialmente a carico dei bastoncelli, dal momento che i coni sembrano avere un ciclo dei retinoidi alternativo che non dipende da RPE65⁵.

La terapia genica rappresenta un nuovo approccio terapeutico per le malattie causate da una

mutazione genetica nota, in cui il principio attivo è rappresentato dalla sequenza nucleotidica di un acido nucleico.

Per le patologie a carico dell'EPR o dei fotorecettori la somministrazione sottoretinica di un vettore risulta quella più efficace, in quanto permette una più accurata localizzazione delle cellule target e una minore quantità di farmaco richiesto, sebbene sono presenti dei rischi legati all'atto chirurgico (possibile sviluppo di foro maculare, distacco di retina, glaucoma, cataratta, endoftalmite, rotture retiniche)^{6,7}.

Alla luce dei risultati ottenuti dallo studio di fase III, il 21 Ottobre 2017 il farmaco "Voretigene Neparvovec-rzyl" è stato approvato negli USA dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dei pazienti con diagnosi di distrofia retinica ereditaria dovuta a mutazioni del gene RPE65 e commercializzato con il nome di Luxturna™.

Nel Settembre 2018, l'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) ha dato la concessione per l'immissione in commercio di Luxturna™ negli Stati dell'Unione Europea. Nel Novembre del 2019, la Clinica Oculistica dell'AOU dell'Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, è stata il primo centro in Italia ad essere certificato per la somministrazione di Luxturna™.

Qui di seguito riportiamo la nostra esperienza sulla terapia genica sottoretinica con Voretigene Neparvovec in pazienti con distrofia retinica RPE65 correlata, soffermandoci in particolare sui cambiamenti anatomici e funzionali indotti dal trattamento.

Materiali e Metodi

In questo studio retrospettivo abbiamo incluso tutti i pazienti con mutazione RPE65 trattati con Voretigene Neparvovec presso il Centro di Patologie Rare dell'Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli. Tutti i pazienti e/o i

loro tutori legali hanno dato il loro consenso per partecipare allo studio post-approvazione e tutte le procedure erano conformi ai postulati della dichiarazione di Helsinki. Solo i pazienti che soddisfavano i criteri di trattamento con Voretigene Neparvovec (ad esempio spessore retinico >100 µm) e capaci di avere una fissazione stabile all'OCT sono stati inclusi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame dell'acuità visiva corretta ed esame OCT volumetrico (dense 20°x15°) per l'analisi degli spessori retinici al baseline, ad 30/45 giorni e a 6 mesi. In particolare, dalle scansioni volumetriche sono stati calcolati gli spessori retinici totali e dei singoli strati, incluso lo strato nucleare esterno. Inoltre, l'integrità della banda ellissoide e della membrana limitante esterna in sede foveale è stata valutata.

Un solo chirurgo (MDC) ha eseguito tutti i trattamenti attraverso una vitrectomia 25 G, con distacco posteriore del vitreo dopo staining con triamcinolone, seguito da iniezione sottoretinica di Voretigene Neparvovec mediante cannula da 25/38 gauge OCT guidata. In tutti i pazienti l'occhio che vedeva meno è stato operato prima e dopo 15 giorni circa l'occhio adelfo.

Risultati

Un totale di 6 pazienti pediatriche (12 occhi) con una età media di 10.2 ± 3.1 anni (range 7-17 anni) sono stati arruolati. L'acuità visiva corretta al baseline era 50 L ETDRS, con un incremento di + 8 L a 30/45 giorni ($P < 0.001$), mentre a 6 mesi 6 occhi hanno mostrato un miglioramento di una linea ETDRS e 6 occhi di 2 linee ETDRS ($P < 0.001$).

L'analisi qualitativa degli strati retinici al baseline con SD-OCT ha mostrato alterazioni della banda ellissoide in 11 occhi su 12, e della membrana limitante esterna in 10 occhi su 12.

L'analisi dello spessore retinico centrale è ap-

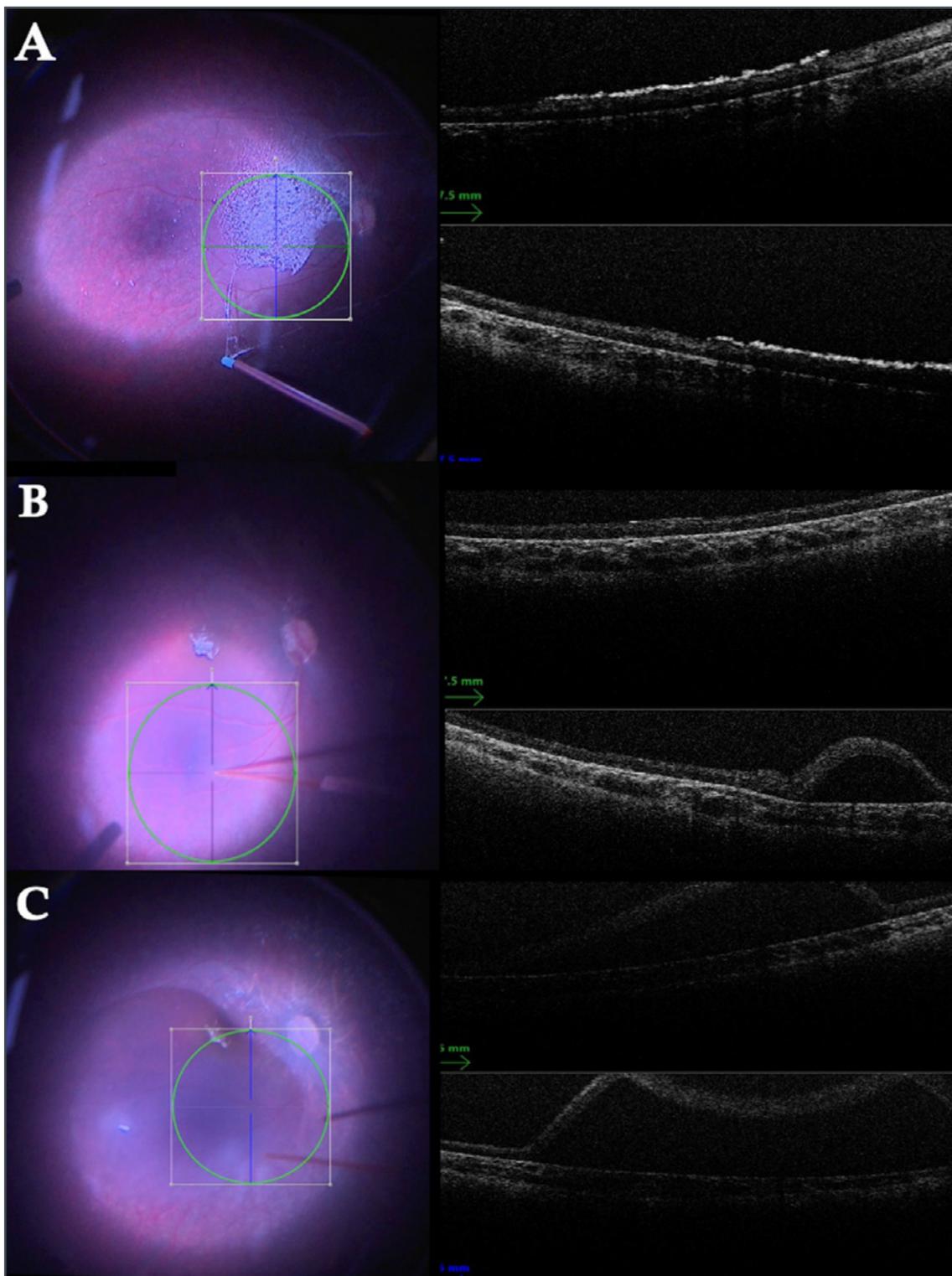


Figura 2 - A-C Fasi chirurgiche della vitrectomia 25 G con somministrazione sottoretinica di Voretigene Neparvec. A Induzione del distacco posteriore di vitreo. B e C Iniezione sottoretinica di Voretigene Neparvec mediante cannula 25/38 G che induce un distacco maculare.

parso ridotto ($225.9 \pm 28.2 \mu\text{m}$) se paragonato ad occhi sani ($266.3 \pm 11.0 \mu\text{m}$).

Al mese 6 abbiamo osservato un progressivo

incremento dello spessore retinico foveale ($6.4 \pm 19.2 \mu\text{m}$; $P=0.080$) e dello spessore dello strato nucleare esterno ($3.42 \pm 7.68 \mu\text{m}$; $P=0.091$).

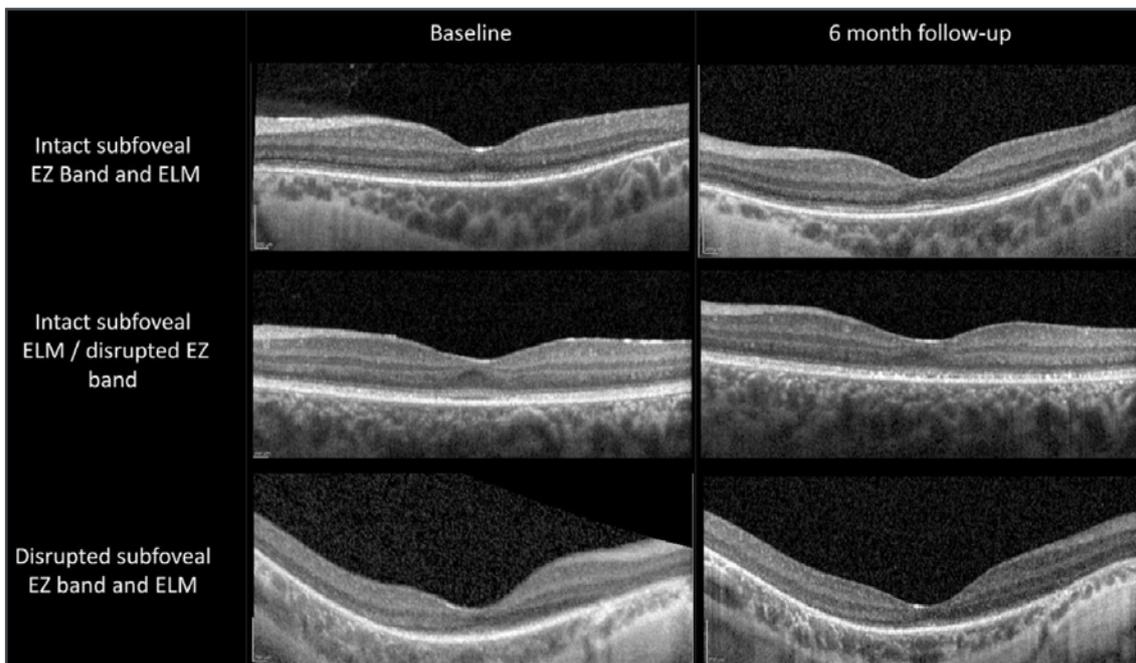


Figura 3 - Scansioni SD-OCT al baseline e al mese 6 in tre casi selezionati che mostrano l'essenza di cambiamenti all'analisi qualitativa dopo trattamento con Voretigene Neparvovec.

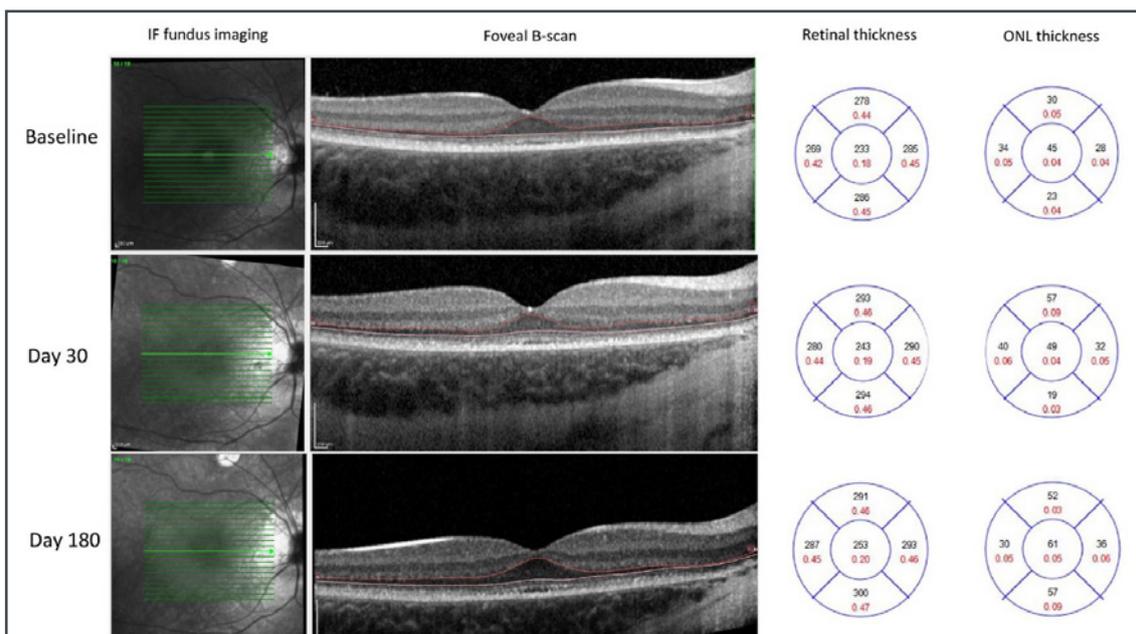


Figura 4 - Scansioni SD-OCT di un occhio trattato con Voretigene Neparvovec, che mostra l'incremento di spessore dello strato nucleare esterno dal baseline al mese 1 e al mese 6 rispettivamente.

Inoltre, un incremento statisticamente significativo dello spessore dello strato nucleare esterno è stato osservato nell'anello interno della griglia ETDRS al giorno 30/45 ($4.7 \pm 8.4 \mu\text{m}$; $P < 0.001$) e a 6 mesi ($5.0 \pm 5.7 \mu\text{m}$; $P < 0.009$). Infine, analizzando la relazione tra il guadagno

visivo e il cambiamento di spessore dello strato nucleare esterno, abbiamo osservato che un maggiore miglioramento dell'acuità visiva era associato ad un maggiore incremento dello spessore dello strato nucleare esterno nell'anello interno della griglia ETDRS.

Conclusioni

In questo studio abbiamo analizzato i cambiamenti anatomici e funzionali in pazienti con distrofia retinica RPE65 correlata sottoposti a trattamento con Voretigene Neparvovec. I miglioramenti dell'acuità visiva in seguito alla terapia erano già stati descritti nei reports dei clinical trials^{6,7}, e in alcuni casi di real life⁸. I risultati del nostro studio in termini di acuità visiva sono in linea con quelli riportati in letteratura, tuttavia i cambiamenti retinici ed in particolare lo spessore dello strato nucleare esterno rappresentano un aspetto mai investigato prima. In particolare, l'analisi di questo strato retinico che contiene i nuclei dei coni e bastoncelli potrebbe essere più rappresentativa degli effetti della terapia genica sulla funzionalità dei fotorecettori rispetto all'analisi dello spessore retinico totale. In accordo con la letteratura esistente non abbiamo osservato cambiamenti significativi nell'analisi qualitativa della banda ellissoide e della membrana limitante esterna dopo trattamento. I risultati del nostro studio suggeriscono che il trattamento con Voretigene Neparvovec riduce

la degenerazione dei fotorecettori, con un parziale ripristino della morfologia foveale, soprattutto tra 1 e 3 mm intorno alla fovea, corrispondente ai 3.5°-7°, dove i coni e i bastoncelli sono entrambi rappresentati. Questi cambiamenti retinici corrispondono inoltre ad un miglioramento significativo della acuità visiva.

Infine, abbiamo analizzato l'impatto del distacco di macula intraoperatorio indotto dall'iniezione sottoretinica sull'acuità visiva e sulla morfologia retinica.

Non abbiamo trovato alcuna influenza del distacco maculare sul miglioramento visivo. Tuttavia, gli occhi dove si verificava il distacco maculare presentavano una lieve riduzione dello spessore dello strato nucleare esterno (non statisticamente significativa). Relativamente ai limiti dello studio, sebbene il numero di pazienti incluso sia esiguo, le analisi OCT che abbiamo eseguito necessitano di una buona fissazione e pertanto abbiamo escluso tutti i pazienti con nistagmo.

Ulteriori studi con numeri maggiori e follow-up più lunghi saranno utili nel confermare ulteriormente i nostri findings.

REFERENCES

1. E. M. Stone, "Leber Congenital Amaurosis—A Model for Efficient Genetic Testing of Heterogeneous Disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture," *Am J Ophthalmol*, vol. 144, no. 6, pp. 791-811.e6, Dec. 2007, doi: 10.1016/j.ajo.2007.08.022.
2. R. K. Koenekoop, "An overview of leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development," *Surv Ophthalmol*, vol. 49, no. 4, pp. 379-398, Jul. 2004, doi: 10.1016/j.survophthal.2004.04.003.
3. A. I. den Hollander, R. Roepman, R. K. Koenekoop, and F. P. M. Cremers, "Leber congenital amaurosis: Genes, proteins and disease mechanisms," *Prog Retin Eye Res*, vol. 27, no. 4, pp. 391-419, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.05.003.
4. F. Marlhens et al., "Mutations in RPE65 cause Leber's congenital amaurosis," *Nat Genet*, vol. 17, no. 2, pp. 139-141, Oct. 1997, doi: 10.1038/ng1097-139.
5. S. Gu et al., "Mutations in RPE65 cause autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy," *Nat Genet*, vol. 17, no. 2, pp. 194-197, Oct. 1997, doi: 10.1038/ng1097-194.
6. F. Simonelli et al., "Gene Therapy for Leber's Congenital Amaurosis is Safe and Effective Through 1.5 Years After Vector Administration," *Molecular Therapy*, vol. 18, no. 3, pp. 643-650, Mar. 2010, doi: 10.1038/mt.2009.277.
7. A. M. Maguire et al., "Safety and Efficacy of Gene Transfer for Leber's Congenital Amaurosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 21, pp. 2240-2248, May 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0802315.
8. Sengillo, J. D. et al. Visual acuity, retinal morphology, and patients' perceptions after voretigene neparvovec-rzyl for RPE65-associated retinal disease. *Ophthalmol. Retina*, April 2022.



Amedeo Lucente

Oculista Libero Professionista



Cellule gangliari retiniche e incongruenza dei dati tomografici

Abstract: Questo articolo si collega agli altri sulle cellule gangliari retiniche pubblicati su questa stessa Rivista. Lo scopo è quello di mettere in evidenza le apparenti incongruenze, rilevabili tomograficamente, tra gli spessori degli assoni delle cellule gangliari retiniche in area peripapillare RNFL e quelli della Rim Area sul disco ottico, relativamente conservati, rispetto agli spessori in macula delle cellule gangliari, evidenziati dai valori di GCL, che invece si trovano spesso alterati. Tali incongruenze sono variamente rilevabili in corso di maculopatie secche, umide dopo anti VEGF, e in presenza di fori maculari, lamellari o a tutto spessore. La relazione tra questi dati strutturali, poco descritta in letteratura, pone quesiti interpretativi fisiopatologici di sicuro interesse. Allo stato attuale delle nostre conoscenze sono ancora poco chiariti e necessitano di ulteriori approfondimenti. Tali correlazioni assumono ulteriore interesse nei pazienti anziani glaucomatosi. Frequentemente possono coesistere in età avanzata glaucoma e alcune malattie neurologiche riunite da qualche tempo nell'acronimo NES Neurodegenerative Elderly Syndrome, sindrome neurodegenerativa dell'anziano, nelle quali si possono riscontrare danni anche alle cellule gangliari retiniche.

Keywords and abbreviations: AMD Age-related Macular Degeneration, cpRNFL circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer, dAMD dry Age-related Macular Degeneration, EPR Retinal Pigment Epithelium, GCC Ganglion Cell Complex, GCIPL Ganglion Cell and Inner Plexiform Layer, ILM Intern Limiting Membrana, LHON Leber Hereditary Optic Neuropathy, mGCIPL macular Ganglion Cell Inner Plexiform Layer, MHS Macular Hole, MSA Multiple System Atrophy, NES Neurodegenerative Elderly Syndrome, OCT Optical Coherence Tomography, OCTA Optical Coherence Tomography Angiography, PERG Pattern Electroretinogram, PVEP Pattern Visual Evoked Potentials, RGCs Retinal Ganglion Cells, RNFL Retinal Nerve Fiber Layer, RP Retinitis Pigmentosa, SAP Standard Automated Perimetry, SCA Spinocerebellar Ataxia, wAMD wet Age-related Macular Degeneration.

RGC: note di neuroftalmologia

Dei dieci strati retinici, nove sono costituiti da cinque tipi principali di cellule con caratteristiche del tutto simili alle cellule nervose: le bipolari, le gangliari, le orizzontali, le amacrine e i fotorecettori.

Formano un sistema altamente ordinato con alla base il mosaico delle cellule dell'epitelio pigmentato retinico EPR Retinal Pigment Epithelium.

Queste cellule contribuiscono a determinare, dall'EPR alla membrana limitante interna ILM Intern Limiting Membrana, 3 strati nucleari e 2 strati di connessioni sinaptiche (Fig. 1). Tutte queste cellule sono considerate biologicamente perenni, senza capacità apparente di replicarsi. Le cellule gangliari retiniche RGCs Retinal Ganglion Cells, note anche come ganglionari o multipolari, costituiscono oggetto continuo di studio; il crescente interesse verso il loro ruolo

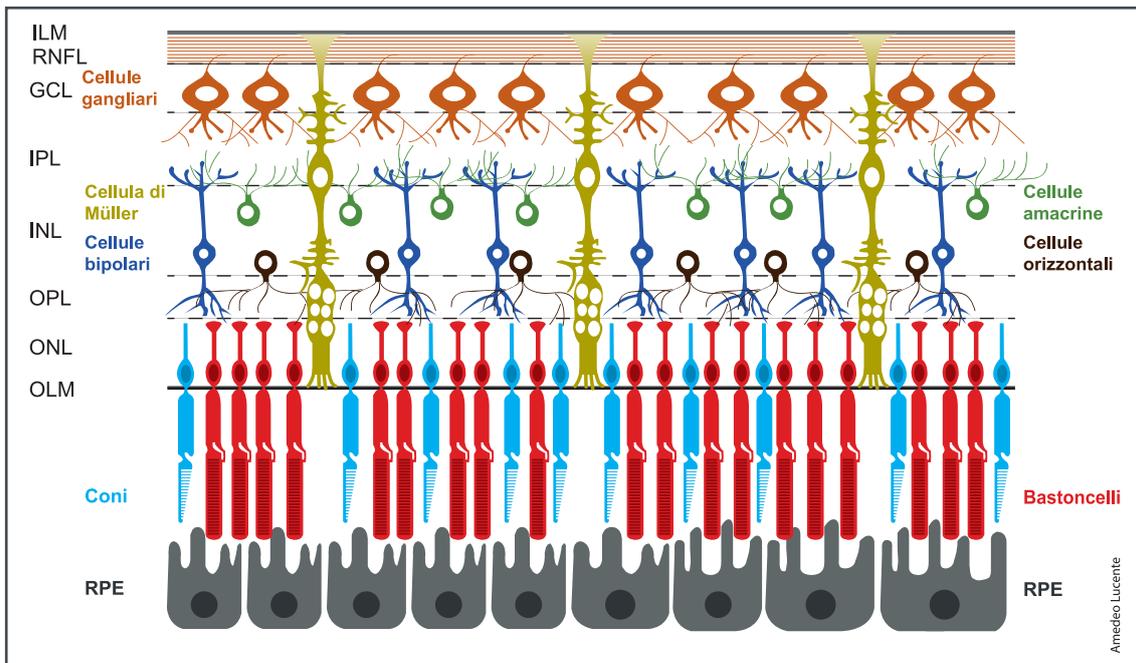


Figura 1 - Schema delle cellule retiniche. (GCL Ganglion Cell Layer, ILM Inner Limiting Membrane, INL Inner Nuclear Layer, IPL Inner Plexiform Layer, OLM Outer Limiting Membrane, ONL Outer Nuclear Layer, OPL Outer Plexiform Layer, RNFL Retinal Nerve Fiber Layer, RPE Retinal Pigment Epithelium).

non si limita al solo campo oftalmologico [1]. Un gran numero di disordini neurologici, tra tutti Parkinson e Alzheimer, sono stati da poco associati nell'acronimo NES, Neurodegenerative Elderly Syndrome, sindrome neurodegenerativa dell'anziano. Come pubblicato recentemente da Daniele Caligiore, Flora Giocondo e Massimo Silveti, ricercatori al ISTC-CNR Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione-Consiglio Nazionale delle Ricerche sulla rivista IBRO Neuroscience Report, è stato individuato uno stesso meccanismo neurodegenerativo, con tre stadi evolutivi [1]. Tali patologie presentano danni retinici strutturali individuabili con la tomografia ottica a radiazione coerente OCT, Optical Coherence Tomography [2→11]. Il rilievo retinico di tali patologie neurologiche risiede essenzialmente in variazioni dello spessore degli strati retinici interni determinato, in prima istanza, dalla somma cumulativa dei vo-

lumi dei pirenofori, dendriti e degli assoni delle RGCs. Esiste più di una concordanza tra dati strutturali tomografici e i rilievi istologici post-mortem per il danno riscontrabile delle RGCs e dei loro assoni non solo nell'Alzheimer e nel Parkinson, ma anche nella malattia o Corea di Huntington, nella MSA Multiple System Atrophy atrofia multipla sistemica, nella SCA Spinocerebellar ataxia atassia spino-cerebellare, nella paralisi cerebrale spastica e in alcune altre patologie neurologiche sistemiche [2→11]. La nuova frontiera in tema di neuroprotezione e diagnosi precoce in campo neuro-oftalmologico indirizza la ricerca sui biomarkers specifici, precocemente indicativi per i danni iniziali. A tal proposito, uno studio coordinato da Maya Koronyo-Hamaoui del Cedars-Sinai Medical Center di Los Angeles ha analizzato, nella malattia di Alzheimer, campioni di tessuto retinico di 86 pazienti raccolti per 14 anni confrontato con quello di donatori con funzionalità cognitiva

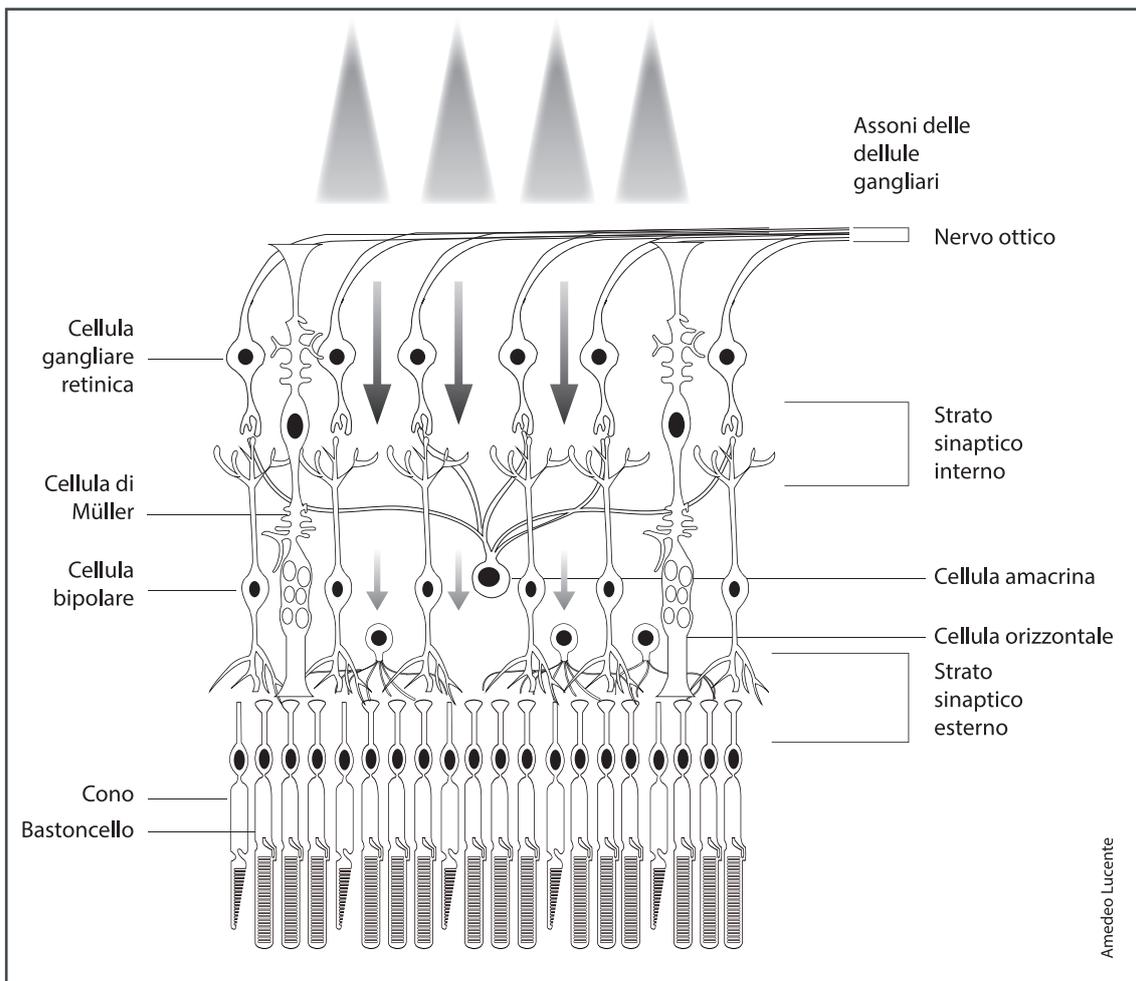


Figura 2 - Schema degli strati retinici attraversati dall'impulso luminoso.

normale. Nelle cellule gangliari retiniche dei pazienti con Alzheimer si evidenziava una sovrabbondanza della proteina amiloide beta-42, oltre ad un elevato numero di astrociti e microglia (Acta Neuropathologica 2023).

Tuttavia tali obiettivi sono tanto affascinanti quanto difficili da ottenere con le attuali indagini strumentali.

La finestra oftalmologica appare sempre più come un'efficace opportunità per tali eventuali riscontri, più ricca di spunti diagnostici dopo l'evoluzione degli OCT negli OCTA Optical Coherence Tomography Angiography [2→11].

In particolare si è riscontrato che nell'Alzheimer e nella MSA il bersaglio retinico principale sono le cellule gangliari di tipo magnocellulare M-cells, con assottigliamento del RNFL Retinal

Nerve Fiber Layer nei quadranti superiori intorno alla papilla ottica [8,9,12].

Le cellule gangliari retiniche M (magnae, grandi, alpha o parasol cells) sono circa il 5%; quelle P (parvae, piccole, beta o midget cells) circa il 90%; il restante 5% è costituito da cellule gangliari non M-non P, con funzioni ancora incerte, probabilmente correlate al ritmo circadiano sonno/veglia (Fig. 2) [13→15].

Molti di questi riscontri strutturali sono condivisi anche nella malattia glaucomatosa.

Nel glaucoma cronico semplice esiste infatti una predilezione per le gangliari M-cells, più diffuse nell'area retinica delimitata dalle arcate vascolari [16].

Una possibile coesistenza del glaucoma con altre patologie neurologiche sistemiche non è

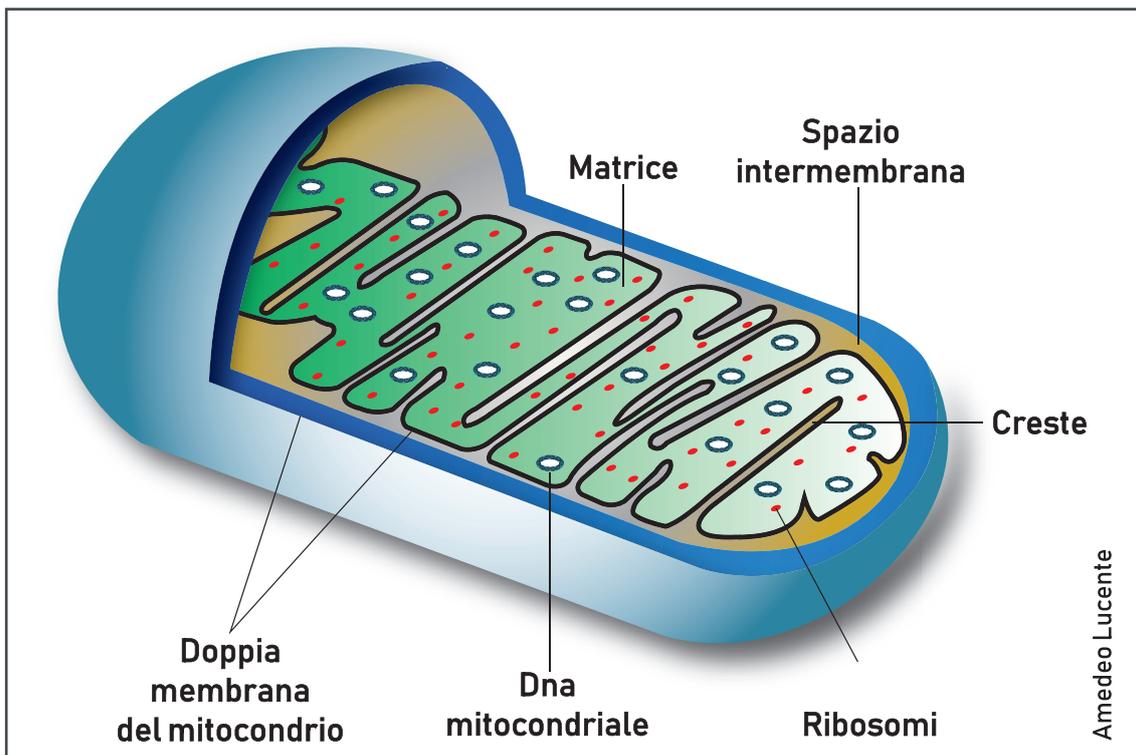


Figura 3a - Mitocondrio. Figura schematica.

d'altra parte rara; l'età comune d'insorgenza ne facilita il comune riscontro; una diagnosi differenziale presenta pertanto non poche difficoltà strumentali.

Nel Parkinson il bersaglio retinico principale sono le cellule gangliari retiniche parvocellulari P-cells; si reperta una diminuzione dello spessore RNFL principalmente nei settori temporali [16].

Con la tomografia ottica per ora non si possono distinguere le singole cellule gangliari, magne e parve. Con le ottiche adattive o adattative, già in fase avanzata di studio ed applicazione sui tomografi retinici, molto potrà migliorare: si passerà da una diagnosi principalmente tissutale ad una essenzialmente cellulare [14→16].

RGC e mitocondri

Le neuropatie ottiche risentono spesso del danno mitocondriale con una sofferenza dei fasci assonali e deficit del campo visivo centrale [16,17].

I mitocondri sono sempre più spesso riconosciu-

ti come i principali protagonisti nella biologia delle cellule, soprattutto per i neuroni (Fig. 3a, Fig. 3b).

Il turnover energetico delle RGCs e dei loro assoni che formano il nervo ottico non è ancora del tutto noto; spesso non si trova una spiegazione razionale nel correlare i dati strutturali tomografici relativi ai pirenofori, ai dentriti e agli assoni delle RGCs rilevati come spessori in aree retiniche differenti ma necessariamente collegate [17].

Si può supporre, con buona probabilità, che la cellula ganglionare possa avere diversi stadi di apoptosi nei suoi differenti compartimenti. Potrebbe verificarsi, in alcune situazioni come le maculopatie, una residua funzionalità assonale, dipendente dalla sopravvivenza distrettuale dei mitocondri.

Anche se i pirenofori e i dentriti delle RGCs risultano tomograficamente destrutturati o assenti in area maculare, con spessori inconfutabilmente sottili, gli assoni potrebbero conservare la

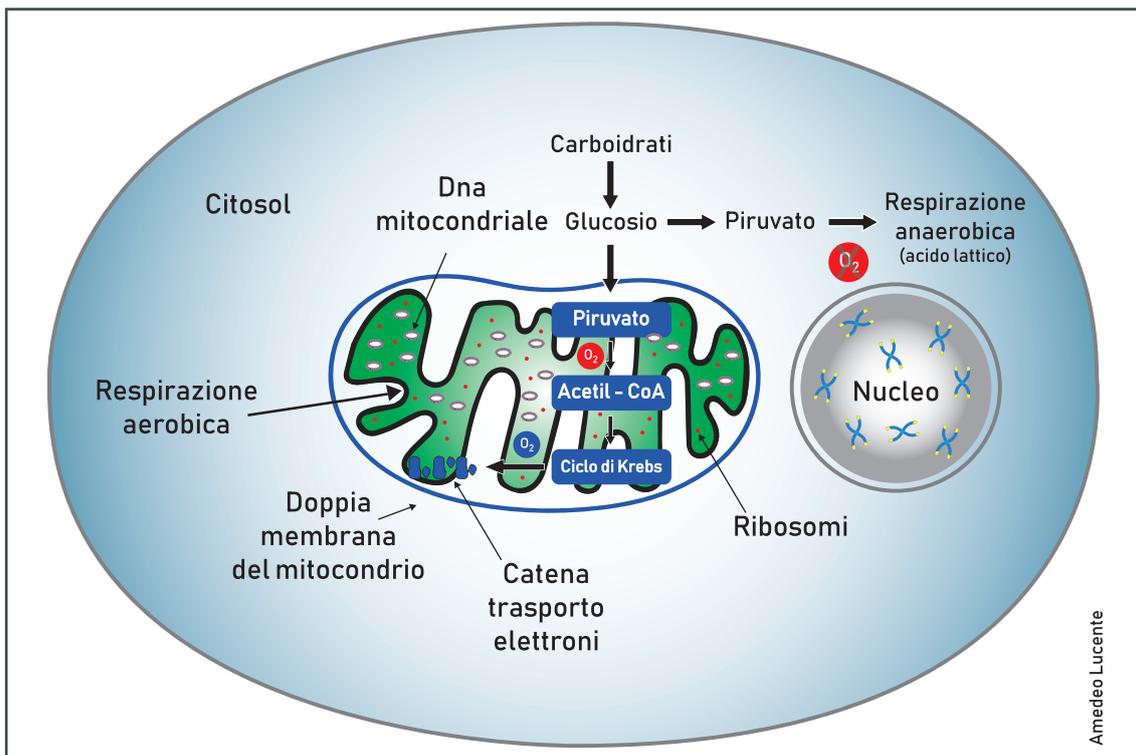


Figura 3b - Mitocondrio. Particolari delle reazioni chimiche per la produzione di ATP.

loro struttura e una certa funzionalità residua. Questa ipotesi deriva da osservazioni strumentali su un numero di pazienti limitati: pertanto resta aperta a verifiche e più attente valutazioni critiche, e non pretende di assurgere a certezza scientifica.

Nelle RGCs i mitocondri sono particolarmente abbondanti nel citoplasma degli assoni intraretinici non mielinizzati fino alla papilla ottica [16,17].

Dopo il passaggio attraverso la lamina cribrosa il numero dei mitocondri, con la comparsa della guaina mielinica, diminuisce significativamente [18].

Queste differenze istologiche si associano a variazioni vascolari, in particolare della barriera emato-encefalica.

Tali disparità istologiche, con tutta probabilità, riflettono differenti esigenze metaboliche degli assoni.

Tutti i ruoli che la mielina assonale, assente nel percorso intraretinico e presente nel tratto

retrobulbare riveste, non sono ancora del tutto stabiliti ed accertati.

La presenza più o meno numerosa di questi organelli potrebbe offrire un'utile chiave di lettura fisiopatologica; ulteriori studi dovranno indagare per fornire più complete e plausibili spiegazioni [18].

Il numero dei mitocondri varia nelle cellule eucariotiche da 1 a oltre 1000; dipende dall'energia richiesta ai singoli elementi cellulari dai distretti istologici di appartenenza per svolgere efficacemente le loro funzioni.

Il DNA mitocondriale umano consta di 16569 paia di basi e 37 geni, che codificano per 13 polipeptidi sintetizzati dal ribosoma mitocondriale, 22 tRNA (RNA trasferiti), e 2 rRNA (RNA ribosomiale), coinvolti nella produzione di proteine necessarie alla respirazione cellulare. Nel DNA dei cromosomi umani in totale ci sono 3,2 miliardi paia di basi [19].

Gli studi sui mitocondri hanno fatto emergere un loro ruolo nella differenziazione delle cellule

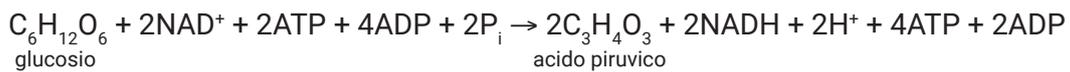


Figura 4a - Reazione chimica di degradazione di una molecola di glucosio con formazione di due molecole di acido piruvico e di ATP (formula stechiometrica).

staminali del sangue, del tessuto lipidico e, più recentemente, dei neuroni.

Oltre che nella produzione di adenosina trifosfato (ATP), i mitocondri sono coinvolti più o meno direttamente nell'apoptosi e nell'invecchiamento dei tessuti [19].

La molecola energivora principale degradata nella respirazione cellulare è il glucosio $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, ossidato a CO_2 e H_2O in quattro stadi: glicolisi, decarbossilazione ossidativa, ciclo di Krebs e fosforilazione ossidativa [20].

Il biochimico anglo-tedesco Hans Adolf Krebs (1900/1981) nel 1937 scoprì il ciclo dell'acido

citrico; questa ricerca, inviata alla prestigiosa rivista Nature venne inizialmente rifiutata; il merito per le sue ricerche fu tuttavia riconosciuto con il premio Nobel per la medicina nel 1953. Il mezzo principale delle cellule staminali nella produzione di energia è la glicolisi che genera rapidamente ATP nel compartimento citoplasmatico (Fig. 4a).

Com'è noto una molecola di $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ a 6 atomi di Carbonio C, con un consumo energetico di 2ATP, viene scissa, attraverso numerose reazioni intermedie catalizzate da enzimi specifici, in 2 molecole di acido piruvico a 3 atomi di C, $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3$,

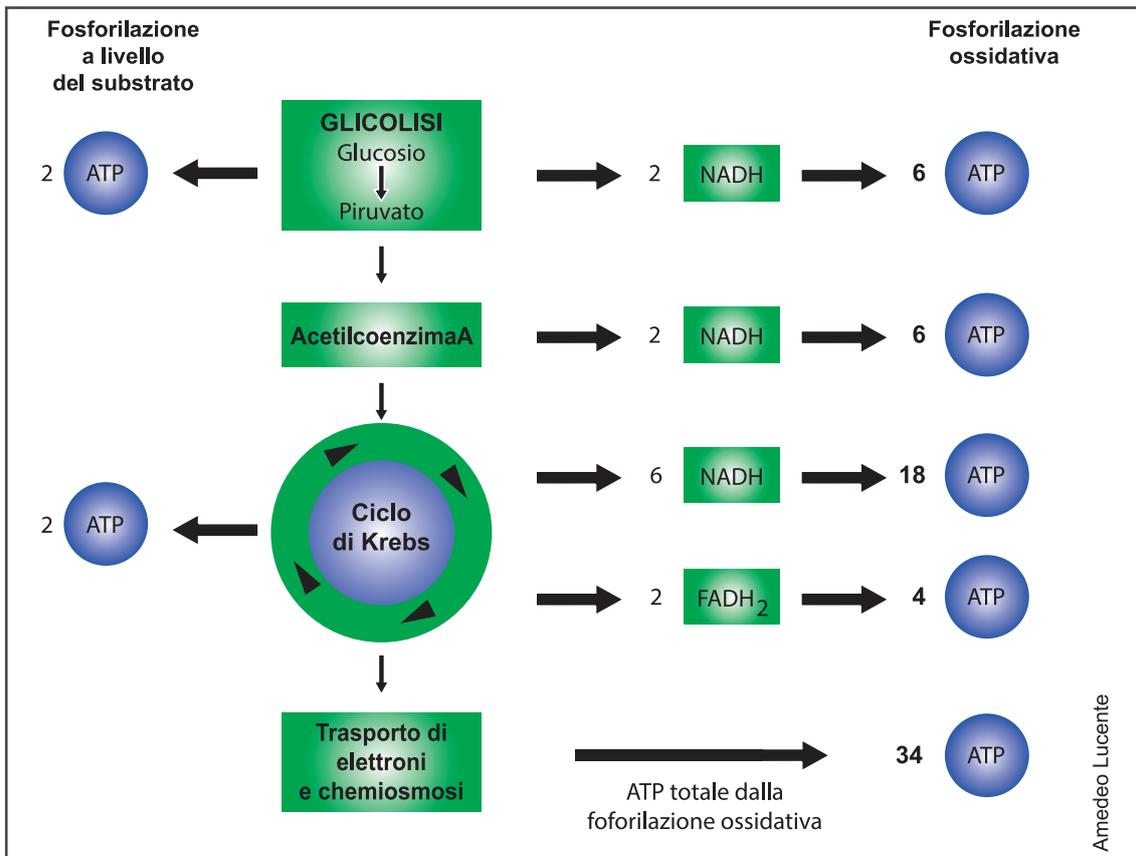


Figura 4b - Reazione di degradazione di una molecola di glucosio con formazione di due molecole di acido piruvico e di ATP (fotografica schematica).

con un ricavo di 4 ATP; si ha un guadagno netto di 2ATP (Fig. 4b).

Dopo la glicolisi tutte le altre reazioni si svolgono nei mitocondri in presenza di ossigeno [20,21]. Nella glicolisi, in condizioni di anaerobiosi, una molecola di glucosio viene scissa in due molecole di piruvato $C_3H_4O_3$. Il $C_3H_4O_3$ può essere trasportato all'interno dei mitocondri dove subisce, in presenza di ossigeno, una serie di reazioni catalizzate dall'enzima piruvato deidrogenasi che lo trasforma in acetil-CoA (acetil coenzima A) pronto per essere utilizzato nel ciclo di Krebs.

Decarbossilazione ossidativa, ciclo di Krebs e fosforilazione ossidativa, degradano due molecole di $C_3H_4O_3$ con il consumo di 4 molecole di ATP: si ricavano 30/34 molecole di ATP in tutto (Fig. 4b). Queste reazioni si svolgono, come riferito, nei mitocondri; costituiscono il metodo preferito di approvvigionamento energetico delle cellule mature e specializzate [20,21].

La glicolisi anaerobica (fermentazione omolattica, o via di Embden-Meyerhof-Parnas), anche se produce solo 2 molecole di ATP, ed è circa 16 volte meno efficiente della respirazione cellulare, risulta quasi 200 volte più veloce: nell'unità di tempo è 13 volte più rapida nel produrre ATP [20,21].

I mitocondri, "cellule nelle cellule", possono, attraverso cicli di fissione e fusione, regolare numerose altre funzioni cellulari oltre che produrre ATP.

L'omeostasi del calcio, dei radicali liberi e la trasmissione del genoma mitocondriale per via materna ne sono un esempio.

Le reazioni di fissione e fusione sono catalizzate dalle proteine GTPasi, enzimi che idrolizzano il guanosintrifosfato appartenenti alla famiglia della dinamina [20,21].

La frammentazione o fissione dei mitocondri è necessaria per il loro trasporto verso le sinapsi;

nel contempo è la tappa iniziale del processo di apoptosi comune a diversi tipi di cellule, specificatamente ai neuroni.

In definitiva sembra credibile pensare che muoia prima la centrale che produce energia, il mitocondrio, e dopo l'intera cellula [20,21].

È da supporre che l'apoptosi, termine coniato nel 1972 da *John F. Kerr, Andrew H. Wyllie e A.R. Currie*, sia quello stato cellulare di equilibrio instabile dove il numero dei mitocondri perduti non è ancora tale da determinare la necrosi completa dell'intera cellula nervosa, pur non permettendo la sua piena efficienza.

In sostanza uno stato biologico in parte reversibile dove il rapporto tra numero di mitocondri efficienti e inefficienti fa precipitare o rallentare il precario equilibrio cellulare [22].

L'iniziale biogenesi mitocondriale si verifica all'interno del citoplasma dei pirenofori delle RGCs; necessita dell'interazione ed interscambio tra il genoma nucleare e quello mitocondriale. Il trasporto e la migrazione dei mitocondri lungo gli assoni dipendono da molteplici fattori tra i quali la capacità stessa di produrre energia, l'integrità del citoscheletro e dei suoi componenti proteici (tubulina, ecc.), oltre che dalla mielinizzazione adeguata degli stessi assoni [21,22].

Qualsiasi disfunzione di questi sistemi può essere rilevante nel dare l'avvio a neuropatie ottiche dove il coinvolgimento primario o secondario dei mitocondri è stato accertato.

La LHON, Leber Hereditary Optic Neuropathy, neuropatia ottica ereditaria, costituisce il paradigma di tutte le neuropatie ottiche mitocondriali [22].

In tale otticopatia la disfunzione mitocondriale è certificata dall'eredità materna e dall'associazione con mutazioni specifiche nel DNA mitocondriale (mtDNA) [23→25].

Un denominatore comune nelle neuropatie gangliari è, come si è visto, la vulnerabilità della loro

Le figure da 5a a 5b si riferiscono ad uno dei pazienti in studio di sesso maschile, 82 anni, faticoso, seguito dal 2011. Dal 2015 ha presentato in OS wAMD. Dopo sei iniezioni intravitreali, da qualche anno è in fase stabile senza altri fenomeni neovascolari attivi in corioretina; il visus residuo è di 1/20. In OD presenta alterazioni aspecifiche dell'EPR in macula, senza alterazioni vascolari rilevabili all'angio-OCT; visus è di 7/10, il test di Amsler negativo. Esame eseguito con Clarus 500 Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA).



Figura 5a - Imaging widefield dell'occhio destro



Figura 5b - Imaging widefield dell'occhio sinistro

dinamica energetica, con alterazioni del trasporto assonale secondario allo stress ossidativo dovuto a deficit energetico.

Nancy E. Medeiros e Christine A. Curcio, in un lavoro del 2001, riferivano che la riabilitazione visiva nei casi di perdita severa dei fotorecettori richiedeva una adeguata funzionalità delle RGCs affinché il segnale fosse efficacemente trasmesso alla corteccia cerebrale [26].

Aggiunsero inoltre che la degenerazione trans-neuronale delle RGCs, successiva all'apoptosi e morte dei fotorecettori, inibiva i potenziali benefici delle terapie sostitutive retiniche con tessuto o devices, e rendeva inefficace il percorso riabilitativo nelle maculopatie che presentavano tali patologici rilievi [26].

RGC e retinopatia pigmentosa

Per compensare il disagio razionale che a volte si avverte nell'interpretare i dati della tomografia a coerenza ottica dove adeguati spessori di RNFL possono coesistere con significative ri-

duzioni degli spessori delle cellule gangliari in macula, ci possiamo avvalere degli studi sulla RP Retinitis Pigmentosa, retinopatia pigmentosa [27→31].

Medine Aslı Yıldırım et al. in un lavoro del 2015 riferiscono che in corso di tale patologia il numero delle RGCs sopravvissute in area maculare oscilla, secondo la gravità della patologia, dal 30% al 75% rispetto ad occhi di controllo [29]. I casi clinici con deficit visivo più significativo hanno sempre il minimo numero di RGCs centrali. Lo stesso rilievo è presente nella retina periferica, dove sopravvivono dal 20% al 30% delle RGCs, secondo la gravità dell'affezione retinica [27→31].

Sempre gli stessi autori, passando alle maculopatie, sottolineano come la perdita dei fotorecettori associata alle forme secche e umide non fosse correlata da adeguate e necessarie informazioni sullo stato delle RGCs [27→31].

Gli autori esaminarono retrospettivamente 44 occhi di 22 pazienti con RP.

Nei pazienti con RP lo spessore medio RNFL era $97,57 \pm 3,21 \mu\text{m}$; nei quadranti superiore, temporale, nasale e inferiore gli spessori erano $119,18 \pm 4,47 \mu\text{m}$, $84,68 \pm 2,31 \mu\text{m}$, $75,09 \pm 3,34 \mu\text{m}$ e $113,88 \pm 4,25 \mu\text{m}$ rispettivamente [29].

L'assottigliamento di RNFL è stato osservato prevalentemente nel quadrante inferiore; l'ispessimento invece principalmente nel quadrante temporale. Gli spessori RNFL del quadrante medio, superiore e nasale non erano statisticamente significativi rispetto al gruppo di controllo. I pazienti con RP avevano un quadrante inferiore più sottile e un quadrante temporale più spesso rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,05$) [29].

Come si può constatare gli spessori di RNFL nei pazienti con RP non sono poi così alterati; una patologia retinica tanto devastante farebbe presupporre diminuzioni di RNFL molto più significative [29].

Walia *et al.*, utilizzando prima gli OCT Time e dopo Fourier domain, trovarono nei pazienti con RP un assottigliamento di RNFL rispetto ai controlli del 40% e nel 38% con le due tecnologie; il 48% degli occhi studiati presentava tuttavia un ispessimento di RNFL peripapillare, principalmente nel quadrante temporale [30,31].

Un simile risultato è stato riportato da Anastasakis *et al.* che hanno dimostrato un assottigliamento di RNFL del 38%, mentre Oishi *et al.* non hanno riscontrato differenze significative tra popolazione normale e RP per quanto riguarda gli spessori RNFL, anche se per questi studi del 2009 utilizzarono OCT Time domain [32,33].

RGC e maculopatie

L'invecchiamento della popolazione mondiale determinerà un sicuro aumento della degenerazione maculare senile AMD Age-related Macular Degeneration. Secondo l'OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità, un sesto della popolazione mondiale avrà almeno 60 anni entro il 2030,

e tra gli ultra sessantenni, 243,4 milioni potrebbero avere una forma di AMD [34,35].

I metodi di trattamento per la dAMD dry Age-related Macular Degeneration caratterizzata, come è noto, da drusen, ipo/iperpigmentazione o atrofia dell'EPR sono scarsi e poco efficaci. Gli anti-VEGF sono diventati un metodo di trattamento ampiamente applicato con successo dagli oftalmologi in tutto il mondo.

Ranibizumab, aflibercept, bevacizumab, e più recentemente il brolucizumab e il faricimab, sono largamente utilizzati, con riscontri di sicura efficacia, per le forme umide wAMD wet Age-related Macular Degeneration.

Nelle maculopatie, mentre l'aspetto dello spessore retinico viene ampiamente indagato, i rilievi sulle RGCs restano spesso trascurati, non adeguatamente indagati, ritenuti secondari [34,35].

Małgorzata Wichrowska *et al.*, in uno studio trasversale del 2022, hanno valutato l'aspetto morfologico e funzionale delle RGCs e delle GCC Ganglion Cell Complex in 104 occhi di 52 pazienti con wAMD trattati cronicamente con anti-VEGF, rispetto ad occhi adelfi affetti da dAMD non avanzata che costituivano il gruppo di controllo [35,36].

Gli autori hanno determinato come il numero di iniezioni contribuissero nel differenziare il gruppo trattato e i controlli, diversità rilevate attraverso i tempi impliciti e le ampiezze dell'onda P100 nei PVEP Pattern Visual Evoked Potentials e dell'onda N95 nei PERG Pattern Electroretinogram [36].

Non si sono riscontrate differenze nello spessore RNFL complessivo tra wAMD e dAMD; il numero delle iniezioni influenzava solo lo spessore RNFL nel quadrante nasale del disco ottico ($p = 0,023$), non determinava differenze dello spessore GCL, nè effetti significativi sui parametri strutturali (RNFL e GCL) presi in considerazione nei due gruppi [36].

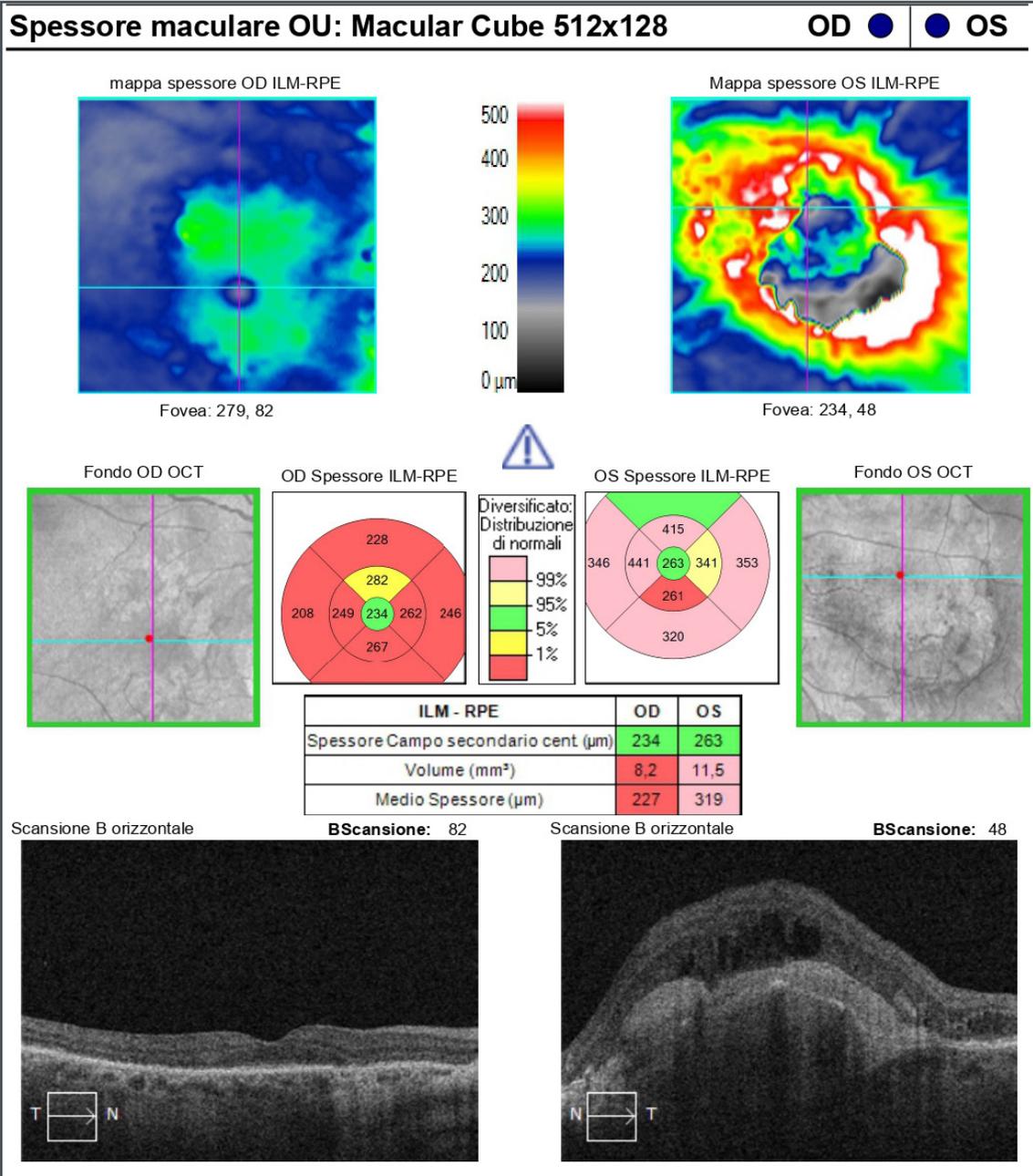


Figura 5c - Spessore maculare OU: Macular Cube 512x128. Retina di un paziente ottantenne di sesso maschile con alterazioni degli strati retinici esterni e visus di 7/10 in OD; retina dopo numerosi intravitreali per neovasi maculari stabilizzata in OS. Esame eseguito 6000 AngioPlex Cirrus Carl Zeiss Meditec, Inc.

In conclusione questa ricerca dimostra che la wAMD è caratterizzata da parametri funzionali elettrofisiologici peggiori rispetto alla dAMD non avanzata, che non c'erano differenze significative tra gli spessori RNFL e GCL nei due gruppi, e che il numero complessivo di anti-VEGF non costituiva ulteriore aggravante per i parametri strutturali neuro-retinici oggetto dello studio [36].

In definitiva non si sono rilevate variazioni significative sulle RGCs nelle wAMD rispetto alle forme meno aggressive di dAMD.

Inoltre, gli spessori in macula dovuti essenzialmente ai pirenofori delle gangliari, e gli spessori in area peripapillare per i relativi assoni, non presentavano variazioni tra le due forme di AMD [36].

Analisi RNFL e ONH OU: Optic Disc Cube 200x200

OD ● ● OS

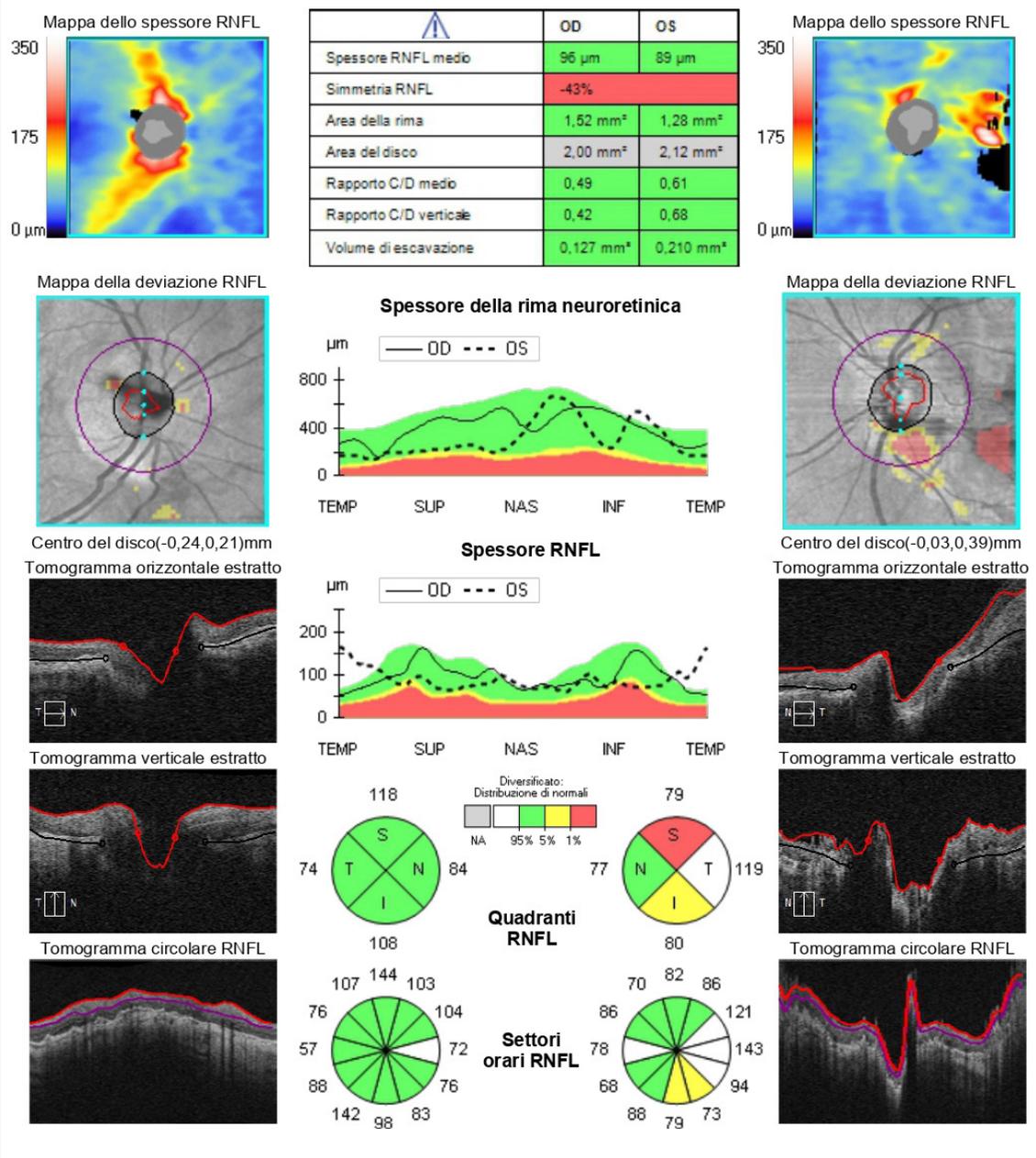


Figura 5d - Analisi RNFL e ONH OU: Optic Disc Cube 200x200. Notare i valori conservati degli spessori degli assoni a 3,4 mm dal disco ottico e della Rim Area in ambo gli occhi indipendentemente dai differenti quadri maculari. Esame eseguito con 6000 AngioPlex Cirrus Carl Zeiss Meditec, Inc.

RGC e fori maculari

Mehmet Sahin Sevim et al. si sono proposti di valutare con OCT i cambiamenti dello spessore delle cellule gangliari retiniche Ganglion Cell Complex GCC in occhi sottoposti a chirurgia per foro maculare Macular Hole Surgery MHS, eseguita con il colorante Brilliant Blue. I 70 occhi

di 70 pazienti tutti con fori maculari idiopatici sono stati suddivisi in due gruppi: un primo di 44 occhi di 44 pazienti sottoposto ad intervento di MHS e peeling della ILM Intern Limiting Membrana assistito da Brilliant Blue, e un secondo gruppo di 26 occhi di 26 pazienti, considerato di controllo, nel quale l'intervento di MHS è stato

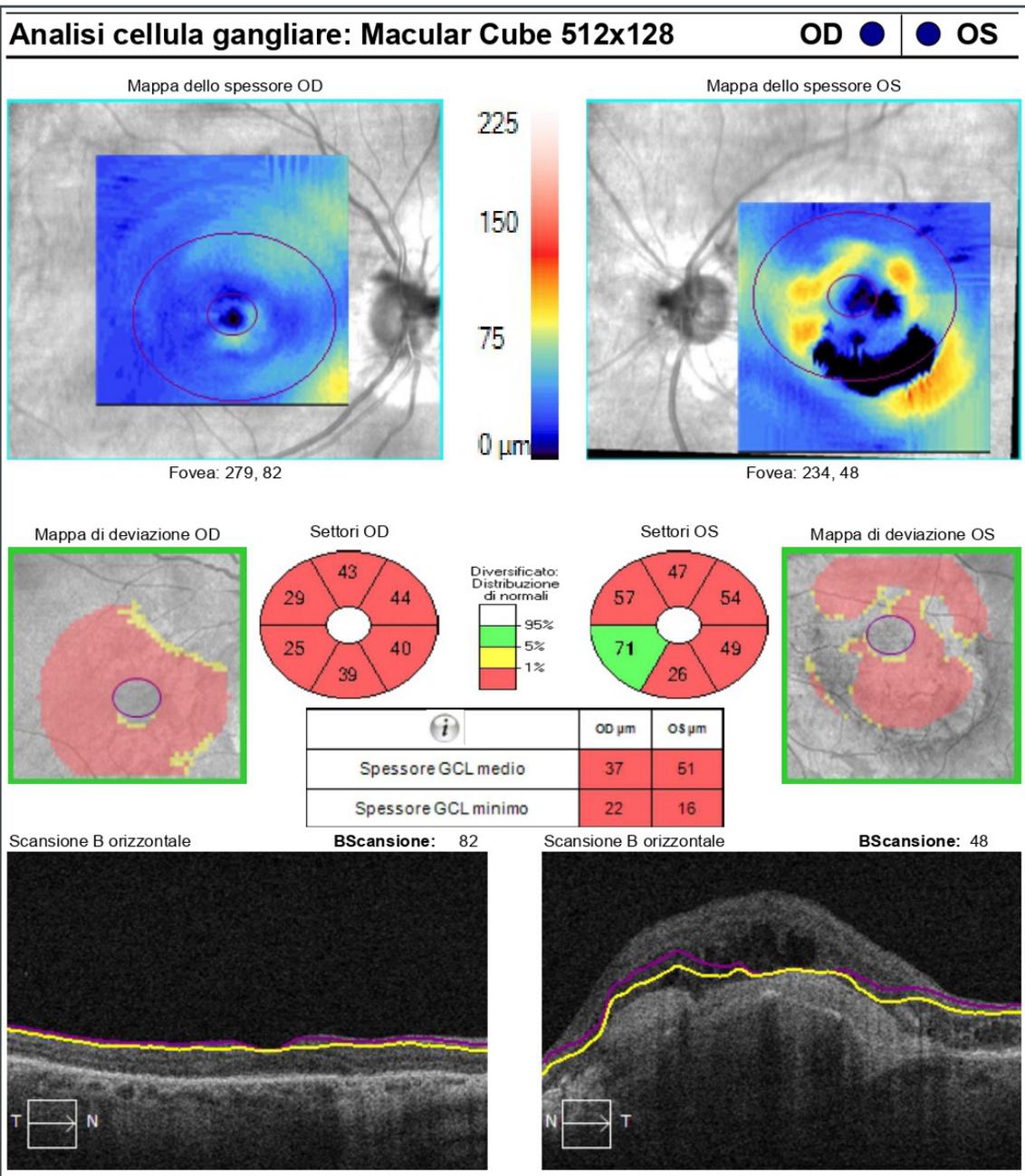


Figura 5e - Analisi cellula gangliare: Macular Cube 512x128. Diminuzione significativa dei volumi in ambo gli occhi delle cellule gangliari. Esame eseguito con 6000 AngioPlex Cirrus Carl Zeiss Meditec, Inc.

eseguito senza peeling della ILM. In entrambi i gruppi sono stati effettuati esami oftalmologici completi e analisi quantitativa del GCC e degli spessori del RNFL prima e dopo le procedure chirurgiche utilizzando OCT. Sei mesi dopo la vitrectomia il tasso di chiusura dei fori maculari era pari a 97% nel primo gruppo e a 80,7% nel gruppo di controllo [37]. Non vi erano differenze significative nello spes-

sore retinico tra i due gruppi nel preoperatorio e nel postoperatorio per GCC e RNFL [37]. *Woo Hyuk Lee et al.* hanno misurato gli spessori delle cellule gangliari dello strato plessiforme interno Ganglion Cell and Inner Plexiform Layer GCIPL e di RNFL utilizzando la tomografia a coerenza ottica nel dominio spettrale in pazienti con fori idiopatici della macula. Volevano analizzare la ripetibilità delle misura-

Angolo di scansione: 0°

Spaziatura: 0 mm

Lunghezza: 12 mm

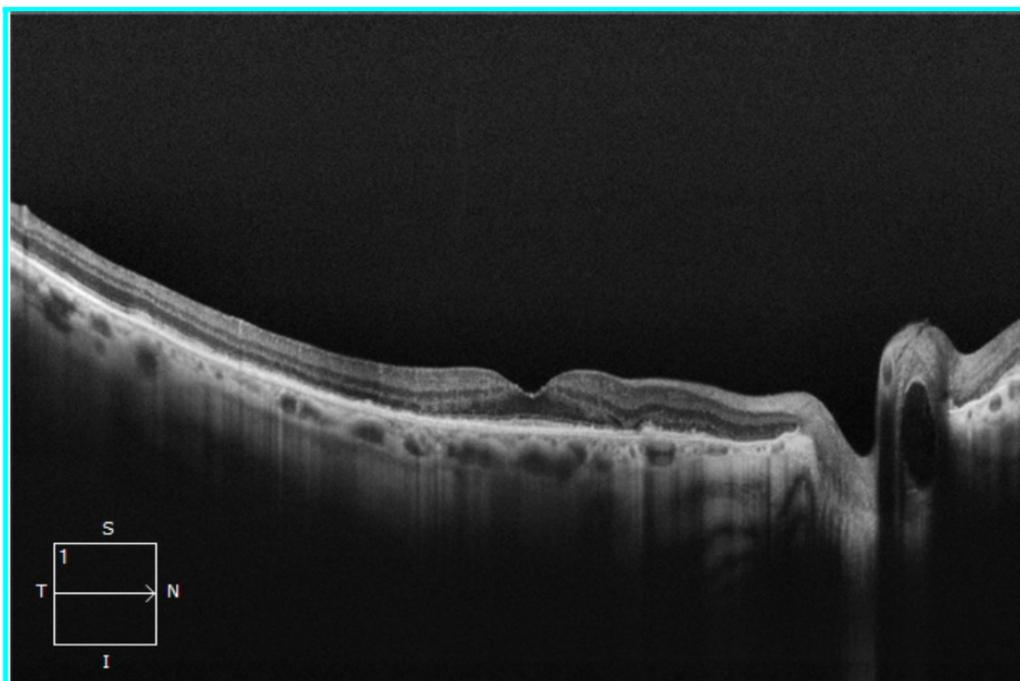
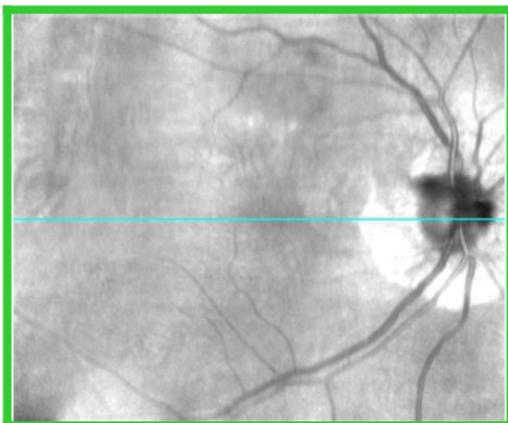


Figura 5f - Immagini ad alta definizione: HD 1(100). Retina OD con alterazioni degli strati esterni. Esame eseguito con 6000 AngioPlex Cirrus Carl Zeiss Meditec, Inc.

zioni tomografiche confrontandole con le misurazioni nell'occhio adelfo sano.

Gli 85 occhi sono stati divisi, in base al diametro del foro maculare, nel gruppo A con diametro <400 μm , e nel gruppo B con diametro $\geq 400 \mu\text{m}$ [38].

Mentre gli spessori medi di GCIPL nei pazienti con fori maculari erano significativamente più sottili rispetto agli occhi normali di controllo ($56,1 \pm 23,4$ vs. $77,1 \pm 12,8 \mu\text{m}$, $p < 0,001$), non si riscontrarono differenze significative per lo spes-

sore medio di RNFL tra occhi con fori maculari e adelfi ($92,4 \pm 10,0$ vs. $95,5 \pm 10,7 \mu\text{m}$, $p = 0,070$). Inoltre non sono state rilevate differenze significative degli spessori GCIPL e RNFL tra i gruppi A e B; il diametro del foro infine non risultava influente sui parametri presi in considerazione ($p = 0,786$ e $p = 0,516$) [38].

RGC e glaucoma

Il glaucoma è caratterizzato da disfunzione e

Angolo di scansione: 0°

Spaziatura: 0 mm

Lunghezza: 12 mm

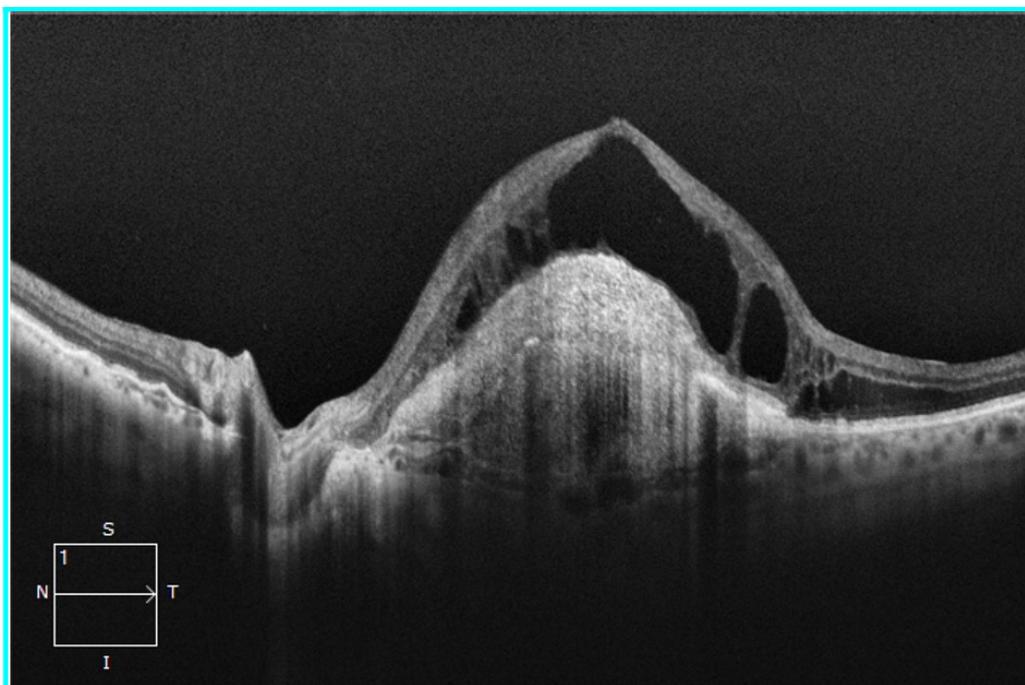
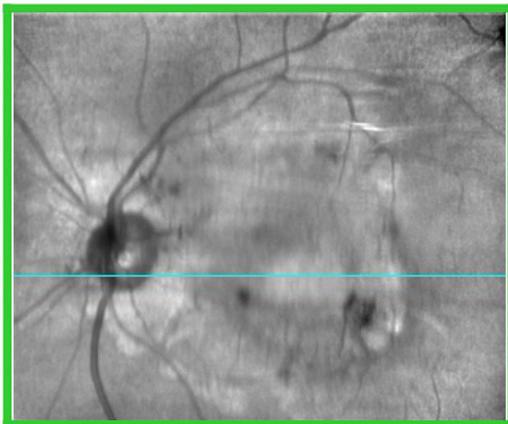


Figura 5g - Immagini ad alta definizione: HD 1(100). Retina OS con gravi ed ampie alterazioni degli strati retinici. Esame eseguito con 6000 AngioPlex Cirrus Carl Zeiss Meditec, Inc.

perdita delle RGCs, con conseguenti modifiche strutturali della testa del nervo ottico, dello spessore RNFL e dello strato plessiforme interno delle cellule gangliari con perdita del campo visivo [39].

L'obiettivo della gestione del glaucoma è rallentare la velocità delle perdite neuronali preservando la funzione visiva.

L'area maculare ha la più alta densità di RGCs; l'imaging maculare ha pertanto un importante

e predittivo valore per rilevare il danno neurale nel glaucoma [40,41].

Circa il 50% delle RGCs si trovano entro 4,5 mm (16 gradi) dal centro foveale; tale regione retinica comprende tuttavia solo il 7,3% dell'area totale della retina [40,41].

Il danno glaucomatoso colpisce anche la macula; la valutazione dei cambiamenti strutturali in corso di glaucoma si è concentrata principalmente sulla morfologia del disco ottico e sulla

regione circumpapillare [42→45]. Utilizzando gli OCT è possibile ottenere da tempo misurazioni delle strutture maculari; lo strato di cellule gangliari, dovuto essenzialmente alla presenza dei loro corpi o pirenofori, si rileva pertanto di fondamentale importanza [46,47]. La perdita dello spessore retinico in macula, determinabile con slab 6mm x 6mm circolari o ovalari secondo differenti OCT, viene utilizzata come indice indiretto per verificare la perdita dei corpi cellulari delle RGCs e dei loro assoni [48]. Lo spessore del macular Ganglion Cell Inner Plexiform Layer mGCIPL, che include lo spessore RNFL maculare, lo strato delle cellule gangliari e lo strato plessiforme interno, ha una buona accuratezza diagnostica per il glaucoma [49]. Il Cirrus HDOCT (Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA) include anche un algoritmo di analisi delle cellule gangliari in grado di rilevare e misurare lo spessore dello strato plessiforme interno delle mGCIPL, con eccellente riproducibilità. A differenza di mGCC, l'analisi mGCIPL non include lo spessore di RNFL; è più probabile che possa riflettere il numero effettivo dei pirenofori delle RGCs. *Mwanza e et al.* hanno recentemente riferito che le misurazioni mGCIPL hanno una capacità simile nel rilevare il glaucoma rispetto alle misurazioni del cpRNFL circumpapillary RNFL, spessore circumpapillare RNFL [50]. La quantificazione diretta delle RGCs non è possibile per ora in vivo; formule empiriche derivate da studi sperimentali su primati non umani, convalidate in corti umane, possono essere utilizzate per stimare il numero di RGC indirettamente tramite lo spessore cpRNFL, e utilmente correlarle con la SAP Standard Automated Perimetry, perimetria automatizzata standard [50]. *Medeiros et al.* hanno trovato una forte relazione tra le stime dei conteggi delle RGCs maculari e il parametro OCT mGCIPL ($R^2 = 67\%$), che fornisce

ulteriore supporto alla validità del metodo da loro utilizzato per stimare le RGCs [51].

Le stime dei conteggi RGCs utilizzate da *Medeiros et al.* hanno ottenuto risultati migliori rispetto alle misurazioni maculari OCT isolate per la diagnosi del glaucoma [52,53].

Conclusioni e Considerazioni

Le attuali conoscenze sulle cellule nervose retiniche del topo indicano almeno 130 tipi di neuroni: 2 distinti tipi di fotorecettori [54], 1 tipo di cellula orizzontale [55], 15 diversi tipi di cellule bipolari [56], circa 63 diversi tipi di cellule amacrine [57], e un numero stimato di circa 46 tipi di cellule gangliari retiniche (RGC) [58].

Si ritiene che almeno 18 diversi tipi di cellule gangliari siano presenti nella retina dei primati e dell'uomo, tutte funzionalmente e morfologicamente distinte.

Le singole RGCs, a loro volta, hanno specificità funzionali determinate da circuiti sinaptici dedicati che si stabiliscono tra i fotorecettori e le gangliari stesse.

Attualmente si pensa che la retina dei primati includa inoltre 2 tipi di cellule orizzontali, 12 tipi di cellule bipolari e più di 25 tipi di cellule amacrine [59].

La discussione effettuata evidenzia come esistano difficoltà intrinseche nel rilevare efficacemente con le tecniche di imaging attuali le cellule gangliari retiniche.

Se consideriamo la molteplicità di tali elementi cellulari, le difficoltà aumentano, anche per tecniche d'imaging sempre più efficaci.

Questi ostacoli non diminuiscono nell'area maculare dove insistono nei 6 mm centrali al polo posteriore circa il 50% di tutte le RGCs.

Inoltre si è potuto riscontrare l'incongruenza tra gli spessori retinici diminuiti in area maculare per le frequenti alterazioni strutturali delle sue componenti cellulari, e gli spessori conserva-

| ETÀ OD/OS/OU | SESSO | MACULAR THICKNESS SPESSORE MEDIO (µm) | GCL SPESSORE MEDIO (µm) | RNFL SPESSORE MEDIO (µm) | AREA DELLA RIMA (mm ²) |
|--------------------------------|-------|--|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| d AMD | | | | | |
| 56 OD | M | 264 | 32 | 107 | 145 |
| 86 OS | F | 257 | 53 | 81 | 187 |
| 77 OS | M | 293 | 62 | 103 | 155 |
| 84 OU | F | 250 DX 239 SX | 66 26 | 73 80 | 162 153 |
| 85 OS | M | 272 | 80 | 95 | 181 |
| w AMD | | | | | |
| 88 OS | F | 272 | 61 | 92 | 115 |
| 88 OU | F | 237 DX 242 SX | 62 60 | 80 86 | 132 157 |
| 72 OS | M | 273 | 48 | 116 | 177 |
| 70 OD | F | 268 | 41 | 95 | 234 |
| 88 OU | M | 274 DX 282 SX | 60 79 | 112 116 | 151 148 |
| 62 OD | M | 329 | 68 | 103 | 138 |
| 85 OD | M | 275 | 82 | 102 | 183 |
| 73 OS | F | 247 | 52 | 87 | 143 |
| 76 OS | F | 266 | 75 | 96 | 227 |
| 82 OS | M | 319 | 51 | 89 | 128 |
| 72 OD | F | 255 | 60 | 95 | 174 |
| FORO MACULARE LAMELLARE | | | | | |
| 73 OD | F | 289 | 79 | 98 | 169 |
| 65 OS | F | 317 | 101 | 114 | 182 |
| 75 OU | M | 427 DX 315 SX | 52 97 | 91 92 | 133 111 |
| FORO MACULARE 4° STADIO | | | | | |
| 86 OD | F | 249 | 39 | 70 | 157 |
| 79 OD | M | 257 | 63 | 101 | 114 |
| 75 OS | F | 288 | 37 | 79 | 198 |
| 76 OS | F | 350 | 95 | 101 | 146 |

Tabella 1 - 27 occhi di 23 pazienti, 13 donne e 10 uomini di età compresa tra 56 e 88 anni.

- 6 con dAMD da almeno 6 mesi;
- 13 con wAMD in fase stabile dopo almeno tre intravitreali;
- 4 pazienti con foro maculare lamellare da almeno 6 mesi;
- 4 con foro maculare a tutto spessore, diametro maggiore di ≥ 400 µm da almeno 6 mesi.

Secondo i parametri del device per classificare i pazienti in patologici, borderline e sani, rispettivamente con colore rosso, giallo e verde, un solo paziente è stato assegnato al giallo con uno spessore RNFL medio pari a 70 µm. Gli esami sono stati eseguiti con 6000 AngioPlex Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA).

ti degli assoni ganglionari in area peripapillare testimoniati dal RNFL, e del bordo papillare, testimoniato dalla Rim Area.

Nelle alterazioni retiniche in area maculare gli spessori neurali di RNFL e della Rim Area si trovano spesso inaspettatamente conservati, senza connotati chiaramente patologici, a fronte della destrutturazione avanzata delle aree retiniche al polo posteriore dentro le arcate vascolari.

La casistica comprende 27 occhi di 23 pazienti, 13 donne e 10 uomini di età compresa tra 56 e 88 anni; 6 con dAMD, 13 con wAMD in fase stabile confermata dopo almeno tre intravitreali, 4 pazienti con foro maculare lamellare e 4 con foro maculare a tutto spessore e diametro maggiore di $\geq 400 \mu\text{m}$ (Tabella 1).

Tutti i pazienti con anamnesi negativa per diabete e malattie neurologiche, dopo convalida clinico/anamnestica ricevuta dal loro medico curante, sono stati sottoposti a visita oculistica con fotografie widefield eseguite con Clarus 500 Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA), angio-tomografia a radiazione coerente eseguita con 6000 AngioPlex Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA), ai test di Amsler, Ishihara e alla tonometria a soffio come screening e, in seconda istanza, con la modalità ad applanazione, ritenuta come valida e definitiva.

I pazienti con toni endoculari $\geq 18\text{mmHg}$ nell'arco della giornata, anamnesi positiva per glaucoma o altre patologie oculari e con difetti rifrattivi superiori alle due diottrie sono stati esclusi dallo studio. Come si può notare gli spessori RNFL e Rim Area risultano conservati indipendentemente dalla patologia maculare e dal suo grado di evoluzione.

La fisiopatologia delle RGCs è ancora tutta da scoprire; gli assoni gangliari, che trasportano il messaggio visivo fino al corpo genicolato laterale del talamo, non sembrano correlati biologi-

camente in modo stretto alla sopravvivenza dei loro pirenofori in area maculare.

Lo spessore RNFL, determinato dai tomografi in area peripapillare a 3,4 mm dal bordo papillare, somma complessiva di tutti gli assoni retinici maculari ed extra-maculari, sembra risentire poco dell'apoptosi e morte delle RGCs in macula (Fig. 5a→Fig. 5g).

La discordanza tra spessori retinici fortemente diminuiti in macula e quelli conservati di RNFL e della Rim Area risalta come un dato tomografico frequente poco comprensibile.

La presenza di numerosi mitocondri nel citoplasma degli assoni retinici senza mielina potrebbe offrire una spiegazione, giustificare la relativa loro autonomia e sopravvivenza, almeno anatomica, nonostante l'apoptosi e morte dei pirenofori al polo posteriore.

Questa ipotesi teorica necessita naturalmente di necessari e più approfonditi studi, di ulteriori conferme.

Tuttavia le incongruenze tomografiche descritte, rilevate da più parti, e da questo report convalidate, non trovano allo stato attuale altre plausibili e più soddisfacenti spiegazioni.

Per ora possiamo solo sottolineare ed evidenziare queste incongruenze, e sperare che altri studi con più ampie casistiche possano aprire nuove strade di interpretazione e conoscenza.

REFERENCES

1. Daniele Caligiore, Flora Giocondo, Massimo Silveti. *The Neurodegenerative Elderly Syndrome (NES) hypothesis: Alzheimer and Parkinson are two faces of the same disease.* *IBRO Neuroscience Report.* 13 (2022) 330-343.
2. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. *Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease.* *N Engl J Med* (1986) 315:485–7. doi: 10.1056/NEJM198608213150804.
3. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Koronyo Y, Hannibal J, Gallassi R, Cantalupo G, et al. *Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease.* *Ann Neurol* (2016) 79:90–109. doi: 10.1002/ana.24548
4. den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, Bouwman FH. *Retinal thickness in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.* *Alzheimers Dement (Amst)* (2017) 6:162–70. doi: 10.1016/j.dadm.2016.12.014.
5. Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, Martelli F, Fadda A, Manni G, et al. *Optical coherence tomography in Alzheimer's disease: a meta-analysis.* *PLoS One* (2015) 10: e0134750. doi: 10.1371/journal.pone.0134750.
6. Yu JG, Feng YF, Xiang Y, Huang JH, Savini G, Parisi V, et al. *Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis.* *PLoS One* (2014) 9: e85718. doi: 10.1371/journal.pone.0085718.
7. Andrade C, Beato J, Monteiro A, Costa A, Penas S, Guimarães J, et al. *Spectral-domain optical coherence tomography as a potential biomarker in Huntington's disease.* *Mov Disord* (2016) 31:377–83. doi: 10.1002/mds.26486.
8. Mendoza-Santiesteban CE, Palma JA, Martínez J, Norcliffe-Kaufmann L, Hedges TR III, Kaufmann H. *Progressive retinal structure abnormalities in multiple system atrophy.* *Mov Disord* (2015) 30:1944–53. doi: 10.1002/mds.26360.
9. Mendoza-Santiesteban CE, Gabilondo I, Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. *The retina in multiple system atrophy: systematic review and meta-analysis.* *Front Neurol* (2017) 8:206. doi: 10.3389/fneur.2017.00206.
10. La Morgia C, Carbonelli M. Chapter. *Friedreich's ataxia and more: optical coherence tomography findings in rare neurological syndromes.* March 2016 DOI: 10.1007/978-3-319-24085-5_8. In book: *OCT in Central Nervous System Diseases* (pp. 143-166).
11. Klebe S, Depienne C, Gerber S, Challe G, Anheim M, Charles P, et al. *Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy.* *Brain* (2012) 135(Pt 10):2980–93. doi: 10.1093/brain/aws240.
12. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, Carelli V. *Retinal ganglion cells and circadian rhythms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and beyond.* *Front Neurol* (2017) 8:162. doi: 10.3389/fneur.2017.00162.
13. A. Lucente. *RNFL: note sulla valutazione tomografica.* www.ofthalmologiadomani.it maggio-agosto 2022.
14. A. Lucente. *Angio-OCT in progress.* *Oftalmologia domani.* N. 3 - Anno 2016.
15. A. Lucente. *Le cellule gangliari retiniche: note di istologia e valutazione tomografica.* www.ofthalmologiadomani.it settembre-dicembre 2022.
16. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. *Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers.* *Ophthalmology* (1988) 95:357–63. doi: 10.1016/S0161-6420(88)33176-3.
17. Bodis-Wollner I, Kozlowski PB, Glazman S, Miri S. *α-synuclein in the inner retina in Parkinson disease.* *Ann Neurol* (2014) 75:964–6. doi: 10.1002/ana.24182.
18. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. *Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies.* *Prog Retin Eye Res* (2004) 23:53–89. doi: 10.1016/j.preteyeres.2003.10.003.
19. *Biologists Discover Unknown Powers in Mighty Mitochondria.* <https://www.quantamagazine>.
20. *Ruolo della mitocondrogenesi nella neuroprotezione: nuovi approcci alla terapia sperimentale dell'ischemia cerebrale.* Dottorando dott. Michele Dalbarba, Matricola R08264; Tutor dottorando Ch. mo Prof. Michele O. Carruba; Coordinatore del dottorando Ch. Prof. Alberto Panerai. Anno accademico 2020-2011. Università degli Studi di Milano.
21. *Enzimi del mese. Molecola del Mese di David S. Goodsell. trad di Mauro Tonellato.* https://www.pianetachimica.it/mol_mese/mol_mese_2004/02_Glicolisi/Glicolisi_1_ita.html.
22. J F Kerr, A H Wyllie, A R Currie. *Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics.* *Br J Cancer.* 1972 Aug;26(4):239-57. doi: 10.1038/bjc.1972.33.
23. Rabih Hage, Catherine Vignal-Clermont. *Leber Hereditary Optic Neuropathy: Review of Treatment and Management.* *Frontiers in Neurology.* May 2021, Vol 12, Article 651639.
24. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. *Mitochondrial optic neuropathies – disease mechanisms and therapeutic strategies.* *Prog Retin Eye Res* (2011) 30(2):81–114. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.11.002.
25. Mead B, Tomarev S. *Evaluating retinal ganglion cell loss and dysfunction.* *Exp Eye Res* (2016) 151:96–106. doi: 10.1016/j.exer.2016.08.006.
26. Nancy E. Medeiros, Christine A. Curcio. *Preservation of Ganglion Cell Layer Neurons in Age-Related Macular Degeneration.* *IOVS,* March 2001, Vol. 42, No. 3.
27. Santos A, Humayun M, de Juan E Jr. *Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa: a morphometric analysis.* *Arch Ophthalmol.* 1997;110: 1634–1639.

28. Humayun M, Prince M, de Juan E Jr, et al. Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40:143–148.
29. Medine Aslı Yıldırım, Burak Erden, Mehmet Tetikoğlu, Özlem Kuru, and Mustafa Elçioğlu. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer in Retinitis Pigmentosa Using Optical Coherence Tomography. *Journal of Ophthalmology* Volume 2015, Article ID 157365, 5 pages.
30. S. Walia, G. A. Fishman, D. P. Edward, and M. Lindeman. Retinal nerve fiber layer defects in RP patients. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 48, no. 10, pp. 4748– 4752, 2007.
31. S. Walia and G. A. Fishman. Retinal nerve fiber layer analysis in RP patients using fourier-domain OCT. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 49, no. 8, pp. 3525–3528, 2008.
32. A. Anastasakis, M. A. Genead, J. J. McAnany, and G. A. Fishman. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*, vol. 32, no. 2, pp. 358– 363, 2012.
33. A. Oishi, A. Otani, M. Sasahara et al. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa. *Eye*, vol. 23, no. 3, pp. 561–566, 2009.
34. World Health Organization [homepage on the Internet]. *Fact Sheets: Ageing and Health*; 4 October 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Accessed April 1, 2022.
35. World Health Organization. *World Report on Vision*. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
36. Małgorzata Wichrowska, Przemysław Wichrowski, Jarosław Kocięcki. Optic Nerve Head and Retinal Ganglion Cells in Dry vs Chronically Treated Wet Age-Related Macular Degeneration. *Clinical Ophthalmology* 2022;16 2373–2384.
37. Mehmet Sahin Sevim, Hüseyin Sanisoglu. Analysis of retinal ganglion cell complex thickness after Brilliant Blue-assisted vitrectomy for idiopathic macular holes. *Curr Eye Res.* 2013 Jan;38(1):180-4.
38. Woo Hyuk Lee, Young Joon Jo, Jung Yeul Kim. Thickness of the Macula, Retinal Nerve Fiber Layer, and Ganglion Cell-inner Plexiform Layer in the Macular Hole: The Repeatability Study of Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *Korean J Ophthalmol* 2018;32(6):506-516.
39. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014; 311:1901–1911. [PubMed: 24825645].
40. Knighton RW, Gregori G. The shape of the ganglion cell plus inner plexiform layers of the normal human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53:7412–7420. [PubMed: 23033389].
41. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, et al. Initial arcuate defects within the central 10 degrees in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:940–946. [PubMed: 20881293].
42. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *Journal of Comparative Neurology.* 1990; 300:5–25. [PubMed: 2229487].
43. Aulhorn E, Karmeyer H. Frequency distribution in early glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol Proc Ser.* 1977; 14:75–83.
44. Anctil JL, Anderson DR. Early foveal involvement and generalized depression of the visual field in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102:363–370. [PubMed: 6703983].
45. Nicholas SP, Werner EB. Location of early glaucomatous visual field defects. *Can J Ophthalmol.* 1980; 15:131. [PubMed: 7437940].
46. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, et al. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology.* 1998; 105:224–231. [PubMed: 9479279].
47. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, et al. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* 2013; 32:1–21. [PubMed: 22995953].
48. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139:44–55. [PubMed: 15652827].
49. Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology.* 2010; 117:1692–1699. [PubMed: 20493529].
50. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: Comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology.* 2012; 119:1151–1158. [PubMed: 22365056].
51. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. The structure and function relationship in glaucoma: Implications for detection of progression and measurement of rates of change. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53:6939–6946. [PubMed: 22893677].
52. Medeiros FA, Zangwill LM, Anderson DR, et al. Estimating the rate of retinal ganglion cell loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154:814. e1–824.e1. [PubMed: 22840484].
53. Marvasti AH, Tatham AJ, Zangwill LM, et al. The relationship between visual field index and estimated number of retinal ganglion cells in glaucoma. *PLoS One.* 2013; 8: e76590. [PubMed: 24146895].

54. Baden, T.; Schubert, T.; Chang, L.; Wei, T.; Zaichuk, M.; Wissinger, B.; Euler, T. A Tale of Two Retinal Domains: Near-Optimal Sampling of Achromatic Contrasts in Natural Scenes through Asymmetric Photoreceptor Distribution. *Neuron* 2013, 80, 1206–1217.
55. Peichl, L.; González-Soriano, J. Morphological types of horizontal cell in rodent retinae: A comparison of rat, mouse, gerbil, and guinea pig. *Vis. Neurosci.* 1994, 11, 501–517.
56. Shekhar, K.; Lapan, S.W.; Whitney, I.E.; Tran, N.M.; Macosko, E.Z.; Kowalczyk, M.; Adiconis, X.; Levin, J.; Nemesh, J.; Goldman, M.; et al. Comprehensive Classification of Retinal Bipolar Neurons by Single-Cell Transcriptomics. *Cell* 2016, 166, 1308–1323.e30.
57. Yan, W.; Laboulaye, M.A.; Tran, N.M.; Whitney, I.E.; Benhar, I.; Sanes, J.R. Mouse Retinal Cell Atlas: Molecular Identification of over Sixty Amacrine Cell Types. *J. Neurosci.* 2020, 40, 5177–5195.
58. Tran, N.M.; Shekhar, K.; Whitney, I.E.; Jacobi, A.; Benhar, I.; Hong, G.; Yan, W.; Adiconis, X.; Arnold, M.E.; Lee, J.M.; et al. Single-Cell Profiles of Retinal Ganglion Cells Differing in Resilience to Injury Reveal Neuroprotective Genes. *Neuron* 2019, 104, 1039–1055.e12.
59. Masri RA, Percival KA, Koizumi A, Martin PR, Grunert U. Survey of retinal ganglion cell morphology in marmoset. *J Comp Neurol.* (2019) 527:236–58. doi: 10.1002/cne.24157.

Articoli, editoriali, interviste e focus pubblicati su Oftalmologia Domani dal 2010

2010 – Gennaio-Aprile

- La Canaloplastica – *A. Rapisarda, M.G. Distefano, L. Rapisarda, D. Lombardo*
- Intervista al Prof. Caporossi e al Dr. Rapisarda sulla canaloplastica – *C. Bianchi*
- Osservazione, valutazione e riabilitazione – *F. Vigneux*
- Linee guida attuali e prospettive future – *A. Caporossi, C. Mazzotta, S. Baiocchi, T. Caporossi, R. Denaro*
- Etica medica, dove stai andando? – *C. Bianchi*
- Cosa sono i QALY – *C. Bianchi*
- Un rimbalzo sfortunato – *A. Rapisarda, M.G. Distefano, L. Rapisarda*
- Gli esami dell'EBO a Parigi – *C. Bianchi*
- Cosa sta succedendo in Europa in campo medico – *C. Bianchi*

2010 – Maggio-Agosto

- L'uso degli anti VEGF nel glaucoma neovascolare – *R. Altafini*
- Africa chiama, Italia risponde – *P. Angeletti*
- Varata la manovra finanziaria 2011-2012 – *C. Bianchi*
- Possibili effetti collaterali sulla gestante e nel bambino – *V. Scrivano, S. Capozzi, P. Capozzi, A. Vadalà, P. Vadalà, A. Scrivano*
- Un nuovo metodo di classificazione del danno della papilla ottica nel glaucoma – *P. Brusini*
- Trasparenza alla Food and Drug Administration – *C. Bianchi*
- Controllo del dolore postoperatorio in oftalmochirurgia: revisione su 1034 casi – *F. Golia, M. Marra, V. Salerno, L.A. Zeppa, G. Galasso*
- Nuove prospettive per la chirurgia non perforante del glaucoma – *A. Caporossi, A. Balestrazzi, S. Baiocchi, N. Romeo*
- I costi della terapia del glaucoma: raffronto in QALY – *C. Bianchi*
- La tonometria ed i tonometri – *A. Lucente*
- Le insidie della chirurgia del glaucoma – *A. Rapisarda, M.G. Distefano, D. Lombardo, L. Rapisarda*
- Ritorno al futuro – *E. Gallo*
- Gli esami di diploma EBO 2010 – *C. Bianchi*

2010 – Settembre-Dicembre

- L'evoluzione degli OCT – *A. Lucente*
- "Hard" cataratta – *A. Rapisarda, M.G. Distefano, A. Marino, L. Rapisarda*
- Numero programmato di specialisti per il quadriennio 2008-2011 – *C. Bianchi*
- Alterazioni della binocularità dopo chirurgia del glaucoma – *K. Filippone*
- Breve storia dell'oftalmologia italiana in Africa – *P. Angeletti*
- La spesa farmaceutica per il glaucoma nella regione Piemonte dopo la sospensione della Nota 78 – *A. Piatti*
- La trabeculoplastica laser selettiva nel trattamento del glaucoma primario ad angolo aperto – *S. Babighian*
- Survey europea sulla rifrazione – *C. Bianchi*

2011 – Gennaio-Aprile

- Pensionamento a 70 anni per la dirigenza medica? – *A. Rapisarda*
- Cross-Linking corneale: applicazioni particolari – *A. Laborante*
- “La fortuna è cieca, ma la sfortuna ci vede bene”...Trauma a bulbo aperto in paziente monocolo – *M.G. Distefano, L. Rapisarda, A. Rapisarda*
- Cheratoplastica perforante con Laser a Femtosecondi in un caso complicato – *G. Perone, F. Incarbone*
- Lo stato attuale dell’oftalmologia in Africa occidentale. Il D.E.S.S.O., una storia esemplare – *P. Angeletti*
- Rifrazione e Aberrometria – *A. Lucente*
- Guida alle agevolazioni fiscali per i disabili 2010 – *C. Bianchi*
- La UEMS presenta il nuovo sistema ECM – *C. Bianchi*

2011 – Maggio-Agosto

- La Regione Sicilia e i DRG oculistici – *A. Rapisarda*
- L’amaurosi congenita di Leber – *L. Caliendo, M. Figus, M. Nardi*
- L’endotelio nell’imaging corneale – *A. Lucente*
- Le gioie e i dolori di un trapianto di cornea a scopo terapeutico – *M.G. Distefano, A. Rapisarda, L. Rapisarda*
- Cataract case finding – *P. Angeletti, M. Angeletti*
- Ridurre il corso di Laurea in Medicina – *C. Bianchi*
- La posturologia oculare – *M.C.G. Ferrari*
- 5 domande agli ortottisti – *E. Gallo*
- La Commissione Europea vuole modernizzare la direttiva sulla qualificazione professionale – *C. Bianchi*

2011 – Settembre-Dicembre

- La Regione Sicilia e i DRG oculistici/2 – *A. Rapisarda*
- Le ulcere corneali di natura infettiva – *C. Metrangolo, L. Caliendo, G. Gabbriellini, C. Posarelli, M. Nardi*
- Novità dall’Europa – *C. Bianchi*
- EPR e l’imaging retinico – *A. Lucente*
- Dottore vedo delle moschine... e se fosse una vasculite? – *M.G. Distefano, C. Marino, L. Rapisarda, A. Rapisarda*
- Aprire uno studio oculistico oggi: istruzioni per l’uso ai giovani oculisti – *M.C.G. Ferrari*
- I “Nasty Big Four”: cataratta, glaucoma, tracoma, oncocercosi – *P. Angeletti*
- Sanità italiana: stato di crisi? – *C. Bianchi*
- Premio Lifability 2011-2012 per innovazioni tecnologiche rivolte al sociale – *C. Bianchi*
- Simpatiectomia renale mediante radiofrequenza per cateterismo arterioso percutaneo. Reale progresso della medicina – *B. Damascelli, V. Ticha, F. Della Rocca, G. Patelli, S. Lattuada*

2012 – Gennaio-Aprile

- Semeiotica Hi-Tech del Segmento Anteriore – *A. Lucente*
- Due fratelli gemelli: cataratta, glaucoma, vitreite e... distacco di retina – *O. Correnti, L. Rapisarda, A. Rapisarda, F. Morgante*
- Accordo quadro di collaborazione tra l’Agenzia Italiana del Farmaco e l’Agenzia Industrie Difesa – *C. Bianchi*
- Cooperazione Sud-Nord – *P. Angeletti*
- Paese in via di sviluppo: ...Guinea?! – *E. Traversa, A. Delfino*
- Aspetti sociologici della visione – *M.C.G. Ferrari*
- Novità tecnologiche nella formulazione di sostituti lacrimali – *P. Aragona, L. Rania, L. La Spada*
- Un poco di Ortocheratologia – *C. Bianchi*
- Il General Council della UEMS a Bruxelles, 20-21 Aprile 2012 – *C. Bianchi*

2012 – Maggio-Agosto

- Le fibre ottiche retiniche – *A. Lucente*
- Nuova normativa per il rilascio e rinnovo della patente di guida – *F. Tita*

- OZURDEX intravitreale per edema maculare associato ad occlusioni venose retiniche – *E. Maggio, A. Polito, G. Pertile*
- Neuroretinite bilaterale in adolescente con perfetta salute – *O. Correnti, S. Fichera, F. Morgante, L. Rapisarda, A. Spinello, A. Rapisarda*
- La “spending review” – *C. Bianchi*
- Il Mectizan Donation Program e la lotta all'oncocercosi – *A.D. Hopkins*
- Buone notizie per la fluorescina – *C. Bianchi*

2012 – Settembre-Dicembre

- Proteggere la vista del paziente con glaucoma: la velocità di progressione come target della terapia – *F. Oddone*
- Generico, ma non equivalente – *A. Fede*
- Perché gli oculisti vogliono scioperare – *C. Bianchi*
- ...Esiste ancora? – *O. Correnti, S. Fichera, F. Morgante, L. Rapisarda, A. Spinello, A. Rapisarda*
- L'Angolo Camerulare – *A. Lucente*
- Nostra esperienza personale preliminare del trattamento della presbiopia con tecnica Supracor – *S. Morselli, R. Altafini*
- Riunione del MDEG a Bruxelles sulla fluorescina – *C. Bianchi*
- Premio Lifebility: un'occasione per chi ha buone idee – *C. Bianchi*
- Riabilitazione visiva in terra d'Africa – *S. Basile*
- Mercy Ships: un altro passo avanti – *P. Angeletti*
- La genetica del glaucoma primario ad angolo aperto – *P. Frezzotti, I. Motolese, G. Esposti, E. Motolese*

2013 – Gennaio-Aprile

- Calo del visus bilaterale improvviso: quante possono essere le cause? – *O. Correnti, L. Rapisarda, A. Rapisarda*
- Update 2013: ...la canaloplastica – *R. Altafini*
- La canaloplastica – *P. Brusini*
- Il dolore della regione orbitaria di origine non bulbare – *A. Lucente*
- La chirurgia oculare nei paesi a basso reddito – *P. Angeletti, R. Hardi*
- Ultime dalla EC sulla fluorescina – *C. Bianchi*
- La qualità di vita del paziente come guida per la scelta delle terapie di seconda linea nel glaucoma – *L. Tanga, F. Berardo, M. Ferrazza, F. Oddone*
- Afghanistan: missione oculistica – *E. Gilardi*
- Schiascopia: un'arte perduta? – *J. Petrinovic Doresic*

2013 – Maggio-Agosto

- Quante patologie interessano i nostri occhi? – *O. Correnti, L. Rapisarda, A. Rapisarda*
- OCT e Glaucoma – *A. Lucente*
- Desametasone intravitreale a lento rilascio in edema maculare diabetico: 2 anni di follow-up, case report – *F. Mazzolani, C. Lovisolo, E. Moretti*
- UPDATE 2013...: impianti drenanti nel glaucoma – *R. Altafini*
- Il segreto del successo delle valvole nel glaucoma: gestione chirurgica e postoperatoria – *F. Gaudenzi, G.L. Laffi*
- Assemblea generale della sezione di oftalmologia della UEMS a Sofia – *C. Bianchi*
- I nuovi oculisti africani – *P. Angeletti*
- Un faco per l'Africa – *N. Simini*
- La miglior visione in ufficio e nel nostro lavoro – *M.C.G. Ferrari*

2013 – Settembre-Dicembre

- Valutazione del grado di correlazione tra la MRA (Moorfield Regression Analysis), il GPS (Glaucoma Probability Score) dell'HRT III e l'ONH glaucoma analysis dell'OCT i-Vue – *A. Perdicchi, M. Iester, D. Iacovello, M. Balestrieri, G.L. Scuderi, M.T. Contestabile, M. G. Mutolo, S.M. Recupero*
- Una diagnosi difficile – *O. Correnti, L. Rapisarda, A. Spinello, A. Rapisarda*
- Edema Maculare Diabetico – *A. Lucente*

- Segni e sintomi dell'occhio secco: capire per curare – *P. Versura, E.C. Campos*
- La presa in carico del glaucoma “en brousse” – *P. Angeletti*
- Test di Amsler Red e Multicolor – *A. Lucente*

2014 – Gennaio-Aprile

- Sarà colpa del solito “amico” stress? – *O. Correnti, L. Rapisarda, A. Marino, A. Rapisarda*
- Imaging in Oftalmologia: principi di fisica e prospettive future – *A. Lucente*
- Intervista con Cristina Cassar Scalia – *C. Bianchi*
- Analisi dell'eziopatogenesi della miopia ad esordio giovanile – *A. Stefanucci*
- Dalla SICS alla FACO. Training degli oculisti in Africa Occidentale – *R. Ravera, P. Angeletti, J. Kemabia*
- Femtofutures – *F. Gualdi*
- Abbiamo letto per voi – *S. Fichera*
- Degenerazione maculare: focus su prevenzione, gli studi CREST e MOST – *J. Nolan*
- Trattamento dell'edema maculare diabetico con impianto intravitreale di desametasone a lento rilascio in pazienti “naive” o no-responder a precedenti trattamenti con ANTI-VEGF – *M.C. Cascella, N. Lavermicocca, A. De Leo, A. Acquaviva*

2014 – Maggio-Agosto

- Il glaucoma: una revisione alla luce della biologia molecolare - Prima parte – *S.C. Saccà*
- Avastin rimborsato dal SSN, ma solo nei centri individuati dalle Regioni – *C. Bianchi, A. Rapisarda*
- Aspetti oftalmologici nella malattia di Parkinson-review – *A. Stefanucci*
- La Lamina Cribrosa: imaging e biomeccanica – *A. Lucente*
- Supercibi e nutrigenomici nell'ambito delle terapie oftalmologiche – *M.C.G. Ferrari*
- Le sfide per l'oftalmologo in missione “en brousse” – *R. Hardi*
- Abbiamo letto per voi – *S. Fichera*

2014 – Settembre-Dicembre

- L'impianto drenante di Baerveldt nel trattamento del glaucoma refrattario – *G. Marchini, P. Ceruti, M. Toscani, R. Tosi*
- Modellazione numerica del comportamento biomeccanico della cornea – *A. Pandolfi*
- Abbiamo letto per voi – *S. Fichera*
- Glaucoma tra struttura e funzione – *A. Lucente*
- Antibiotici, medici, miseria estrema, cecità e miopia – *P. Goldschmidt*
- Pubblicata la Relazione Generale sullo stato economico del Paese anno 2012 – *C. Bianchi*
- La sindrome da disfunzione lacrimale: come l'eziopatogenesi modifica la terapia – *C. Cagini, B. Iaccheri, G. Torroni, M. Messina, A. Bartolini*
- Nasce il NASCE (Network of Accredited Clinical Skills Centres in Europe) – *C. Bianchi*

2015 – Gennaio-Aprile

- Intervista al Prof. Giorgio Marchini sul Congresso congiunto AISG-SIGLA – *C. Bianchi*
- La salute in Italia tra Medicina difensiva e Medicina offensiva – *C. Bianchi*
- Esiste ancora il Welfare State? – *N. Simini*
- 12 Settembre Giornata dell'ambliopia – *J. Petrinovic-Doresic*
- La tonometria biomeccanica – *A. Lucente*
- Oculisti scrittori – *C. Bianchi*
- Italia terza nel mondo per la Sanità – *C. Bianchi*
- Aperta la Domus Medica Europea a Bruxelles – *C. Bianchi*
- Emianopsia omonima: clinica e difficoltà indotte nella vita reale. I parte – *A. Stefanucci*
- EBOLA: La OMS dichiarò l'allerta troppo presto e senza avere dati precisi – *P. Goldschmidt*
- Acari, rosacea, occhio secco e ivermectina – *C. Bianchi*
- Abbiamo letto per voi – *S. Fichera*

2015 – Maggio-Agosto

- Tecnica personale e nuove strumentazioni chirurgiche per DMEK – *A. Caporossi, L. Mosca, A. Villano*
- Principi tecnologici e imaging degli Angio-OCT – *A. Lucente*
- Dalla normalità alla disperazione... e per fortuna alla gioia di tornare infine a vedere! – *O. Correnti, A. Marino, L. Rapisarda, A. Rapisarda*
- Dalla SICS alla FACO II: l'addestramento degli oftalmologi nell'Africa centrale – *P. Angeletti, R. Ravera, T. Kadima*
- Intervista a J. Crawford Downs – *A. Lucente*
- Abbiamo letto per voi – *S. Fichera*

2015 – Settembre-Dicembre

- Il glaucoma primario ad angolo aperto – *A. Rapisarda, D. Lombardo*
- Tentativo di analisi di un curioso paradosso. Il cammino dell'Oftalmologia, tra meravigliosi successi tecnologici e progressiva perdita di prestigio – *G. Corallo*
- Tecnica di decompressione iatrogena in un caso di spostamento della IOL dopo una capsulotomia Yag Laser – *M.C.G. Ferrari*
- Le basi molecolari della patogenesi del glaucoma – *S.C. Saccà*
- Capsulotomia Nd:YAG Laser – *A. Lucente*
- Emianopsia omonima: la riabilitazione. Il parte – *A. Stefanucci*
- Problematiche percettive visive create dai campi recettivi – *M.C.G. Ferrari*

2016 – Gennaio-Aprile

- Malformazioni del polo posteriore: interesse oftalmologico, sistemico, genetico – *C. Santillo*
- Il glaucoma primario ad angolo aperto – *A. Rapisarda, D. Lombardo*
- Angio-OCT e Glaucoma – *A. Lucente*
- Intervista a Guy Aflalo: ECM in Francia – *C. Bianchi*
- Medici, matematici, ingegneri, fisici e biologi: un'alleanza interdisciplinare contro il glaucoma – *G. Guidoboni, R. Sacco*
- I glaucomi da bassa pressione – *F. Tita*
- Il Governatore della Toscana Rossi dice: "L'Intramoenia va abolita. Produce corruzione." – *C. Bianchi*
- Abbiamo letto per voi – *S. Fichera*

2016 – Maggio-Agosto

- Laser a femtosecondi nella cataratta congenita: una nuova tecnica più sicura ed efficace – *P. Bordin, G. Vizzari*
- Il parere di un esperto di glaucoma – *D. Lombardo*
- Diagnosi Hi-Tech del cheratocono: il ruolo dell'epitelio corneale – *A. Lucente*
- Coprire le necessità di protezione prolungata e di qualità visiva nei pazienti con disfunzione lacrimale – *M. Rolando*
- La modellistica matematica può suggerire nuovi approcci terapeutici per la cura del glaucoma ad angolo aperto – *G. Guidoboni, R. Sacco*
- Teleoftalmologia Made In Italy: IGOR® il Prontoculista – *G. Fanton, E. Buschini, L. Galli*
- Distrofia maculare reticolare di Sjögren: case report – *P. Patteri, P. Pintore, C. Contini*
- Aspetti visuo-percettivi nel paziente adulto affetto da neurofibromatosi di tipo 1 – *C. Santoro, G. Pignata, C. Cavallini, A. Sbrillini*
- Progetto di formazione in chirurgia FACO nell'Africa sub-sahariana – *P. Angeletti*

2016 – Settembre-Dicembre

- L'occhio, il danno ossidativo e gli acidi grassi polinsaturi – *S.C. Saccà*
- ...Sono sufficienti solo 5 minuti in più! – *O. Correnti, E. Gallo, A. Rapisarda, L. Rapisarda*
- Angio-OCT in progress – *A. Lucente*
- Lo screening della retinopatia diabetica: la telemedicina per prevenire la cecità – *G. Scarpa, F. Urban, E. Foglia, L. Ferrario, E. Midena*

- Le combinazioni fisse nella terapia del glaucoma – *M. Digiuni, L. Rossetti*
- Meridiano Sanità: il rapporto 2016 – *C. Bianchi*
- Il missionario virtuale – *E. Buschini, G. Fanton*

2017

- Foro retinico periferico gigante – *A. Lucente*
- Imaging retinico in età pediatrica – *A. Contiero*
- EPR & AMD – *A. Lucente*
- Intervista a Francesco Scuderi: Gli occhi di un campione: luci ed ombre – *O. Correnti*
- Cosa sono i farmaci biologici? – *O. Correnti, E. Battaglia, M.I. De Andres*
- Aggiornamento elenco farmaci orfani – *C. Bianchi*
- Buone notizie da un collega africano – *P. Angeletti*

2018

- Le interviste di Oftalmologia Domani a: Antonio Laborante, Vincenzo Ramovecchi, Antonino Pioppo, Romeo Altafini, Gian Maria Cavallini, Pierangelo Pintore, Claudio Carbonara – *A. Lucente*
- Glaucoma e neuroprotezione – *A. Rapisarda, A. Spinello*
- Un Faco per l’Africa – *S. Fava*
- Retinopatia diabetica: Overview, new imaging e prospettive future – *A. Lucente*
- Abbiamo letto per voi – *S. Fichera*
- ...Mamma non vedo l’aereo! – *O. Correnti, E. Gallo, R. Fresta, A. Rapisarda*
- Case report. Sindrome di Stickler: diagnosi di una collagenopatia – *S. Ciavatti, A. Di Giacobbe, M. Ilari, F. Bracci, M. Ciavatti*
- CNV OCT & Angio-OCT – *A. Lucente*
- La cheratoplastica lamellare anteriore – *V. Scorcia*
- Curva di apprendimento nella chirurgia della cataratta femtolaser-assistita con tecnica bimanuale e femtolaser a bassa potenza Ziemer LDV Z8 – *G.M. Cavallini, T. Verdina, E. Fornasari, C. Peppoloni, R. Peschiera, L. Campi*
- Evoluzione della fotografia retinica e Imaging Widefield – *A. Lucente*
- MIGS e chirurgia mininvasiva ab externo. Mito o realtà? – *M. Nardi*
- Cannabinoidi e glaucoma – *D. Lombardo, G. Napolitano*

2019 – Gennaio-Aprile

- Intervista al Prof. Teresio Avitabile – *A. Lucente*
- PARTE II: Molecole con effetto neuroprotettivo in sperimentazione e/o sviluppo pre-clinico e clinico – *A. Rapisarda, A. Spinello*
- Valutazione dell’efficacia del fattore di crescita nervoso umano ricombinante (rhNGF) su un caso di cheratite neurotrofica in paziente affetto da nevralgia trigeminale – *A. Laborante, M. Colasante, M. Laborante, A. Delli Calici, L. Laborante*
- La luce e gli effetti dannosi sulla retina – *A. Lucente*
- Cheratopatia a bandelletta in olio di silicone – *D. Lombardo, G. Napolitano, C. Marino*
- La miopia patologica e le sue complicanze – *F. Frongia, E. Peiretti*

2019 – Maggio-Agosto

- Intervista al Dott. Massimo Pedrotti – *A. Lucente*
- Anestesia topica nella chirurgia dello strabismo – *M. Pedrotti*
- Gli oculisti e la pubblicità – *R. la Placa*
- Dalla fotocoagulazione alla fotostimolazione: trattamento delle patologie retiniche con laser micropulsato sottosoglia – *P.L. Esposti, G. Esposti, F. Costantino*
- Anatomia vascolare retinica Angio-OCT, Slabs di decorrelazione & Intelligenza artificiale – *A. Lucente*
- Edema maculare da Fingolimod: Case Report – *P. Pintore, P. Patteri, P. Pintore*
- Le cheratiti micotiche – *P. Aragona, G.W. Oliverio*

2019 – Settembre-Dicembre

- Intervista al Dott. Romolo Appolloni – *A. Lucente*
- Approccio clinico alle ptosi palpebrali – *G. Davi*
- Melanoma dell'uvea: diagnosi, terapia e nuovi indici prognostici – *P. Perri, C.E. Gallenga*
- Biomeccanica nello screening del glaucoma – *N. Simini*
- Parte III: Neuroprotezione mediante trattamento sistemico nutrizionale – *A. Rapisarda, A. Spinello*
- Widefield Imaging & Intelligenza Artificiale – *A. Lucente*
- Variazione del potere corneale dopo intervento di cataratta – *M. De Bernardo, O. D'Aniello, S. Pagliarulo, N. Ros*

2020 – Gennaio-Aprile

- Linee Guida Cinesi sulla Gestione di COVID-19 - Versione 7 – *A. Lucente*
- Intervista al Dott. Tommaso Micelli Ferrari – *A. Lucente*
- Valutazione morfo funzionale con OCT angiografia nel paziente con pucker maculare sottoposto a chirurgia vitreo-retinica – *T. Micelli Ferrari, R. Zito*
- Le membrane neovascolari nella corioretinite sierosa centrale cronicizzata – *E. Peiretti, F. Tatti*
- A proposito di Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) – *G. Giannecchini, I. Giannecchini*
- OCT/OCTA: imaging del glaucoma in macula – *A. Lucente*
- Semeiotica nel paziente con epifora – *G. Vadalà, C. Paci*

2020 – Maggio-Agosto

- Intervista al Dott. Lucio Zeppa – *A. Lucente*
- Importanza della prevenzione oculare in età pediatrica – *E. Gallo, L. Rombetto*
- Complicanze della PRK e loro gestione – *L. Spadea*
- Pandemie & SARS-CoV-2 – *A. Lucente*
- Valutazione della Qualità di Vita nel glaucoma – *R. Altafini*
- Urgenze chirurgiche in oftalmologia – *A. Pioppo*
- Semeiotica nel paziente con epifora: esami strumentali – *G. Vadalà, L. Carucci, U. Ciabatti, A. Vitale*

2020 – Settembre-Dicembre

- Aggiornamento COVID -19 situation update worldwide – *A. Lucente*
- Intervista alla Dott.ssa Simonetta Morselli – *A. Lucente*
- Biomarkers & Spessore Retinico – *A. Lucente*
- Tecnica SLET nel deficit di cellule staminali limbari – *E. Pedrotti, M. Ventura, T. Cozzini, A. Fasolo, E. Bonacci, G. Pastore, G. Marchini*
- Fori maculari lamellari: relazione tra blue fundus autofluorescence e optical coherence Tomography – *R. dell'Omo, M. Filippelli, S. De Turris, P. Napolitano, G. Virgili, F. Bottoni, C. Costagliola*
- La diagnostica endoscopica – *G. Vadalà, G.O. Gallone*
- CXL accelerato basato sulla pachimetria, il "nomogramma M" per il trattamento standardizzato delle cornee sottili – *C. Mazzotta*

2021 – Gennaio-Aprile

- Intervista al Prof. Pasquale Aragona – *A. Lucente*
- Fissazione sclerale con tecnica Ab Esterno in assenza di supporto capsulare – *R. Bonfili, L. Petitti, S. Tricarico*
- DALK su precedente chirurgia corneale: casi complessi – *A. Pocobelli, C. Komaiha, L. De Carlo, N. Boni, R.A.M. Colabelli Gisoldi*
- Cheratite neurotrofica: diagnosi e trattamento. La nostra esperienza – *G. Giannaccare, M. Borselli, V. Scorcìa*
- Lostruzione congenita del dotto nasolacrimale – *P. Capris*
- Cheratoplastica a fungo assistita da laser a femtosecondi – *C. Cagini, M. Messina, F. Piccinelli, G. Lomurno, A. Lupi, F. Della Lena, D. Tucci*

- Cellule retiniche della glia & membrana limitante interna – *A. Lucente*
- Articolo 13 D.Lgs. 24/2017 – *R. Bonfili, V. Amodio*

2021 – Maggio-Agosto

- Intervista al Dott. Michele Marraffa – *A. Lucente*
- Un reparto di oftalmologia in prima linea in era Covid – *M. Kacerik*
- Cheratoplastica lamellare anteriore profonda assistita da laser a Femtosecondi: risultati preliminari di una nuova tecnica standardizzata – *A. Mancini, G. Giannaccare, A. Lucisano, V. Scorgia*
- La fotobiomodulazione nel trattamento della degenerazione maculare senile atrofica: una nuova prospettiva terapeutica – *P.L. Esposti, G. Esposti, F. Costantino*
- La canaloplastica. Una storia d'amore che dura da 13 anni – *P. Brusini*
- Emoderivati nelle patologie della superficie oculare – *G. Gabbriellini, F. Sartini, M. Menchini*
- Foro maculare a tutto spessore secondario ad edema maculare post occlusione della vena centrale della retina: Case Report – *P. Patteri, P. Pintore, P. Pintore, G. Pintore, G. Casu*
- Glaucoma e stili di vita. Possiamo fare qualcosa oltre ad abbassare la pressione? – *E. Martini*
- Uno sguardo all'oftalmologia in Russia – *A. Bugrova*
- La Pachicoroide – *F. Sartini, M. Menchini, M. Figus*
- Interpretazioni tomografiche della retina fotorecettoriale e valore funzionale della membrana limitante esterna – *A. Lucente*

2021 – Settembre-Dicembre

- Interviste al Prof. Stefano Gandolfi – *A. Lucente*
- Interviste a Christopher Girkin – *A. Lucente*
- Il laser nel trattamento della CSC – *B. Falcomatà, Graziella Vaccaro, L.G.M. Franco*
- Diagnosi e trattamento dell'ipertensione intracranica idiopatica in un paziente pediatrico – *G. Vaccaro, L.G.M. Franco, B. Falcomatà, E. Cimino, V. Oliveto*
- Case report: emangioma cavernoso retinico associato a emovitreo Paucisintomatico – *A. Berarducci, M. Colasante, M. Laborante, A. Laborante*
- Un caso di edema maculare diabetico trattato con betametasona sodio fosfato/tetraciclina cloridrato e fans topici – *G. D'Amico Ricci, P. Patteri, M. Galasso, S. Dore, A. Pinna*
- Osservazioni sulla struttura e funzione della macula – *A. Lucente*

2022 – Gennaio-Aprile

- Intervista al Prof. Francesco Bandello – *A. Lucente*
- Intervista a Balwantray Chauhan – *A. Lucente*
- Maculopatia miopica trattativa. Passato e futuro. Nuova stadiazione e proposte di management – *B. Parolini*
- Sequential customized therapeutic keratectomy. Un nuovo approccio per ottimizzare la chirurgia della cataratta – *P. Vinciguerra, M. Lippera*
- Impianto di Xen 45 ab-esterno transcongiuntivale: efficacia e sicurezza di una nuova tecnica chirurgica – *V. Ramovecchi, F. Virgili, V. Pirani*
- Pressione o compressione? Alcune considerazioni cliniche riguardanti glaucoma e neuropatia ottica compressiva – *F. Pellegrini, E. Mandarà, M. Sacchi*
- Facoemulsificazione della cataratta matura bianca – *G. Romani, S. Tricarico, A.M. Martini*
- Imaging retinico Widefield e Ultra-Widefield – *A. Lucente*

2022 – Maggio-Agosto

- Intervista al Dott. Riccardo Sciacca – *A. Lucente*
- Intervista al Prof. Robert Rejdak – *A. Lucente*
- Fori maculari refrattari e ricorrenti: quale trattamento? – *M.R. Romano, M. Lippera*
- Caratteristiche cliniche della estesa atrofia maculare con pseudodrusen – *A. Antropoli, L. Bianco, A. Arrigo, F. Bandello, M. Battaglia Parodi*

- Impianto di IOL nei bambini affetti cataratta congenita – *A. Lembo, P. Nucci*
- F.L.A.C.S. con impianto di nuova I.O.L. EDOF Evolve – *G.U. Aimino, L.M. Francone, S.S. Aimino*
- Chirurgia della cataratta con Laser a femtosecondi – *V. Orfeo, M. Giordano*
- Cellulite orbitaria. Eziologia, manifestazioni cliniche e trattamento: a case series – *I. Lalicata, A. Longo, T. Avitabile*
- Le patologie dell'interfaccia vitreo-retinica – *C. De Rosa, M.D. Toro, C. Costagliola*
- RNFL: note sulla valutazione tomografica – *A. Lucente*

2022 – Settembre-Dicembre

- Intervista al Prof. Mario Stirpe – *A. Lucente*
- Intervista al Prof. Hai Lu – *A. Lucente*
- Live or not live: impatto educativo e criticità della chirurgia dal vivo in oftalmologia – *A. Mularoni*
- La trabeculoplastica laser – *D. Romano, L.M. Rossetti*
- Iniezioni intravitreali: nuovi scenari organizzativi – *G. Scarpa, A. Beccastrini*
- La rimodulazione della funzione visiva cellulo-mediata mediante Limoli Retinal Restoration Technique – *P. Limoli, E. Vingolo, C. Limoli, M. Nebbioso*
- Attualità nello screening della retinopatia diabetica: studio pilota con algoritmo di intelligenza artificiale – *M. Lupidi, L. Danieli, D. Fruttini, M. Nicolai, N. Lassandro, F. Viti, C. Mariotti*
- Seguendo il faro nella nebbia: a case series of Ocular Toxoplasmosis – *G. Monteleone, M. Lorusso, L. Magno, F. Boscia, G. Alessio, T. Micelli Ferrari*
- Realworld workflow: chirurgia della cataratta e maculopatia – *S. Rossi, C. Santucci*
- Le cellule gangliari retiniche: note di istologia e valutazione tomografica – *A. Lucente*

2023 – Gennaio-Aprile

- Intervista al Prof. Giovanni Scorcìa – *A. Lucente*
- Intervista al Dott. Ramesh Kekunnaya – *A. Lucente*
- Caso clinico pediatrico: quando l'ostruzione congenita del dotto nasolacrimale non è la risposta... – *L. Fontanel, L. Premoli, A. Cantarelli, A. Bianchi, S. Feltre, P. Radice, S. Donati*
- "Small-size ILM-inverted flap" nel trattamento del foro maculare lamellare – *M. Leozappa, G. Durante*
- OCT widefield e ultra widefield nella pratica clinica. Vasta casistica in esperienza real-life – *B. Parolini, V. Matello, M. Ripa, T. Florit, L. Motta, R. Frisina*
- Cheratoplastica Lamellare Anteriore Profonda (DALK): indicazioni attuali e nuove prospettive – *C. Sarnicola, E. Sarnicola, V. Sarnicola*
- Cambiamenti anatomici e funzionali dopo trattamento con Voretigene Neparvovec in bambini con distrofia retinica RP65 correlata – *F. Simonelli, F. Testa, C. Iovino, P. Melillo, V. Di Iorio, S. Rossi, M. Della Corte*
- Cellule gangliari retiniche e incongruenza dei dati tomografici – *A. Lucente*