

Oftalmologia Domani.it

Editoriale
del Direttore
Cosa Leggerete
2 Interviste
6 Articoli
Oltre l'Oftalmologia
Approfondimenti

OD
Oftalmologia Domani.it®

Macula 5,5 mm

Perifovea

Parafovea 2.5 mm

Fovea 1.5 mm

Foveola 0.5 mm

Anno 2026 • Numero 6.1 • Gennaio-Aprile 2026

6



Editoriale

a cura di Antonio Rapisarda

7



Cosa leggerete in questa edizione

a cura di Amedeo Lucente

15



Le interviste di OftalmologiaDomani.it

Prof. Silvio Garattini

a cura di Amedeo Lucente

22

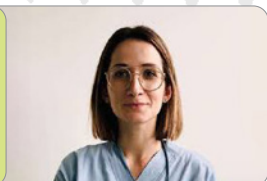


Le interviste di OftalmologiaDomani.it

Prof. Massimo Busin

a cura di Amedeo Lucente

27



Cheratite da Acanthamoeba

Erika Bonacci, Francesca Barzagli, Arianna Serraiotto, Emilio Pedrotti

33



Analisi pupillometrica e suo ruolo nell’impianto di lenti intraoculari fache da camera posteriore

Umberto Camellin, Gianluigi Latino, Giuseppe Righetti, Federico Merlin, Massimo Camellin

43



La miopia nell’era moderna: epidemiologia, patogenesi e strategie di contenimento

Angela Tindara Sframeli, Maurizio Postorino

49



Utilizzo della tossina botulinica in oculoplastica

Vittoria Lanni, Adriana Iuliano, Claudio Barbato, Ciro Costagliola, Diego Strianese

59



Dolore oculare cronico nella malattia dell’occhio secco

Federico Procopio, Emanuela Aragona, Matteo Pederzoli, Giulio Ferrari

67



Dati strutturali e danno alle cellule gangliari retiniche

Amedeo Lucente

79



Oltre l'Oftalmologia...

Glaucoma: oltre la terapia c'è l'interazione con il paziente

Mario Sbordone

84



Oltre l'Oftalmologia...

L'asse microbioma-intestino-occhio

Enzo Spisni

92



Approfondimenti

Gli Stati Uniti prenderanno la Groenlandia in un modo o nell'altro?

Amedeo Lucente

OftalmologiaDomani.it

Anno 2026 - n. 6.1 • Gennaio-Aprile
www.ofthalmologiadomani.it

Direttore Editoriale: Antonio Rapisarda

Direttore Responsabile: Amedeo Lucente

Scientific Board: Romeo Altafini, Aldo Caporossi, Odile Correnti, Michele Figus, Emilia Gallo, Giuseppe Giannaccare, 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



Accademia Mediterranea di Chirurgia...
la migliore formazione...
per i migliori risultati

Learning by doing:
per imparare bisogna fare

iscriviti ai corsi
dell'**Accademia Mediterranea
di Chirurgia**

per info:
segreteria@moa.surgery



**MOA
SURGERY**
MEDITERRANEAN
OPHTHALMOLOGICAL
ACADEMY





a cura di Antonio Rapisarda
Oculista Libero Professionista

Editoriale

In occasione del "1st International Sicilian Retina Meeting", recentemente organizzato dalla Prof.ssa Caterina Gagliano Ordinario di Oftalmologia presso l'Università Kore di Enna, con attività di clinica chirurgica ed ambulatoriale presso il Policlinico Morgagni, ho ascoltato con interesse il discorso inaugurale del Magnifico Rettore Prof. Paolo Scollo.

Tra le tematiche introduttive di materia accademica ho trovato molto interessante la parte dedicata ai requisiti che il MUR richiede, attraverso i decreti di accreditamento delle scuole di specializzazione. Attraverso il decreto viene richiesta la disponibilità di un definito numero di posti letto nella disciplina e la presenza di strutture assistenziali convenzionate con adeguata capacità di ricoveri.

Questo è un passaggio che mi ha indotto a riflettere.

L'oculistica moderna oggi è caratterizzata da una prevalenza di chirurgia ambulatoriale/day surgery, sull'onda dell'avanzare delle nuove tecniche chirurgiche. A questo si è comunque aggiunta la pressione delle necessità amministrative /gestionali che hanno prodotto una drastica riduzione dei ricoveri ordinari, facendo sì che l'attività si sia spostata verso ambulatori specialistici e sale operatorie a ciclo breve. Quindi il numero dei posti letto non riflette più la reale capacità formativa in oculistica. È evidente che ci troviamo in presenza di una incongruenza. Il MUR sembra cristallizzato nel passato e continua a chiedere posti letto come indicatore chiave, invece il Ministero della Salute e la pratica clinica riconoscono che la qualità formativa non dipende dal numero dei ricoveri ma da volumi chirurgici, casistica ambulatoriale e tecnologie disponibili.

La conseguenza è il solito corto circuito normativo, ahimé non insolito nel nostro paese, per cui vengono penalizzate strutture con alta attività chirurgica ma pochi posti letto e, per contro, risultano formalmente idonee strutture con maggiori posti letto ma bassa casistica. Il risultato sono degli effetti distorsivi che generano un disallineamento tra formazione e pratica reale del SSN.

Il nodo normativo è prodotto dal metodo che utilizza il MUR, utilizzando criteri di tipo orizzontale, cioè identici per tutte le specialità, mentre invece l'oculistica richiederebbe dei criteri verticali specifici. Ad esempio un numero minimo di interventi di cataratta per specializzando, accesso a tecnologie, volumi ambulatoriali certificati.

Auspicabile quindi un maggior coordinamento tra MUR e Ministero della Salute, perché sembra proprio che la mano destra non sappia quello che fa la sinistra!

Antonio Rapisarda

Cosa leggerete in questa edizione

Il primo quadrimestre di quest'anno editoriale 2026 appena iniziato arriverà alla vostra attenzione in un contesto di guerra del tutto impreveduto, che mai avremmo immaginato così esteso e dalle proporzioni così catastrofiche per i suoi risvolti sociali ed economici. Il mondo sembra sconvolto dalla politica spregiudicata messa in atto dal Presidente degli USA Trump. Dal suo insediamento, contrariamente a quanto dice, ha portato scompiglio negli assetti politici internazionali anche quando, come a Gaza, l'azione intrapresa sembra aver tacitato il fragore non solo mediatico delle armi.

Ma non è così, e tutti lo sanno bene! Vedremo in futuro cosa accadrà.

La mancanza attuale di una politica forte da parte dell'Unione Europea certamente, ora più che in altri momenti storici, si avverte e lascia il Vecchio Continente fuori dalle decisioni mondiali, quelle che contano e hanno prospettive storiche. La sua voce è troppo flebile, incerta, singhiozzante, del tutto sommessa.

Eppure l'UE rappresenta oltre 500 milioni di persone ed è una potenza economica perlomeno al pari degli USA. Ma, purtroppo, non se ne ha piena consapevolezza. Se l'UE fosse veramente unita, forte e coesa, la sua voce diventerebbe, giocoforza, protagonista da ascoltare e rispettare sugli scenari mondiali, al pari delle grandi potenze, Cina e USA in primis.

Alla sua indiscussa autorevolezza storica ed etico-culturale si affiancherebbe così un ritrovato ruolo politico e militare, ormai necessario ed indispensabile.

Puntuale alle vostre mail, oltre 7500 contatti, anche questo numero vi propone contributi raffinati di cultura oftalmologica e non solo. Oftalmologiadomani.it ha percorso dal 2010, anno del suo lancio, molta strada. È diventata il viatico familiare di informazione per tutti gli oftalmologi e gli addetti al settore.

La partecipazione e il contributo affettuoso di tanti colleghi, sempre gratificante, evidenzia il nuovo livello raggiunto dalla Rivista, ideata e promulgata da Costantino Bianchi e Antonello Rapisarda: il livello di un'informazione interattiva, della partecipazione diretta, della vicinanza sincera e familiare di tanti colleghi che sentono queste pagine come casa propria. Questo era l'intento originario: creare un'agorà democratica di informazione tra i colleghi, per migliorare le conoscenze, discutere le problematiche più importanti, partecipare studi ed intuizioni, riflessioni e considerazioni della nostra affascinante ed elitaria disciplina.

Dopo, sono venute le interviste a colleghi italiani ed esteri e a personalità del mondo della cultura. Si sono aperte finestre di discussione su argomenti d'interesse generale e di attualità al fine di creare un movimento circolare e gratificante per le nostre conoscenze, non solo professionali. Costantino Bianchi, per chi lo ha conosciuto, non era tenero nei giudizi. Severo uomo di scienza, aveva sempre i riflettori puntati sull'informazione, sulla diffusione delle idee, sulle novità non senza uno spirito spiccatamente critico, finemente speculativo. Bergamasco di nascita e nei modi di fare, tuttavia nell'incontrarlo si respirava

un'aria del tutto "mediterranea", di austera ma cordiale bonarietà.

Non manifestava affetto a cuor leggero, e men che mai in modo apertamente manifesto.

Il Pathos che traspariva dalla sua personalità era al contempo efficace e celato, indiretto e incisivo, non di facciata e sempre presente.

Invito da queste colonne il Presidente Teresio Avitabile e tutti i Consiglieri della SISO nel creare il "Premio Costantino Bianchi" per testimoniare alle nuove generazioni come si possa essere nel contempo uomo di scienza e divulgatore arrivando, su entrambi i fronti, a livelli d'eccellenza senza mai conflitto, senza alcuna disparità, esaltando ambiti culturali che restano ugualmente utili e parimenti indispensabili per la crescita globale della scienza.

Questa proposta è pienamente condivisa dal Direttore Editoriale Antonello Rapisarda, che si accomuna e condivide tale iniziativa, al quale va il ringraziamento di tutta la Redazione per il suo costante supporto e per l'indispensabile avallo e sostegno alla linea editoriale di questa Rivista.

LE INTERVISTE

Abbiamo avuto il privilegio di dialogare in questa edizione con **Silvio Garattini**, Presidente dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano e con **Massimo Busin**, Direttore dell'Unità di Fisiopatologia Corneale Ospedali Privati Forlì, Ordinario di Malattie dell'Apparato Visivo Università degli Studi di Ferrara, personalità di altissimo profilo che contribuiscono ad innalzare ulteriormente il livello culturale della nostra Rivista.

Grazie anche a nome del Direttore Editoriale Antonello Rapisarda.

GLI ARTICOLI

- **Erika Bonacci**, Francesca Barzagli e Arianna Serraiotto, sotto la sapiente ed esperta guida di Emilio Pedrotti, da poco Ordinario di Oftalmologia della Clinica Oculistica di Verona, succeduto al suo Maestro Giorgio Marchini, propongono alla nostra attenzione un compendio completo ed esaustivo sulla cheratite da Acanthameba.

Protozoo ubiquitario presente in ambienti naturali e antropici, in primis i sistemi idrici domestici di largo utilizzo e diffusione, è agente particolarmente temibile per le gravi e tumultuose conseguenze visive sulla cornea, anche se il quadro clinico iniziale frequentemente appare subdolo, del tutto aspecifico.

L'utilizzo sempre più diffuso di lenti a contatto su una larga fascia di popolazione ha determinato un impulso moltiplicativo di diffusione per tale patologia, nel 90% dei casi secondo la letteratura.

Di particolare rilievo e gravità, anche per le conseguenze visive a lungo termine, è il coinvolgimento, quasi esclusivo, di soggetti giovani e attivi. Il dolore oculare, sintomo cardine di tale temibile cheratite, spesso sproporzionato alla obiettività ispettiva del segmento anteriore alla lampada a fessura, è dovuto al precipuo coinvolgimento delle terminazioni nervose corneale. Ulteriore caratteristica di pericolo è il suo mimetismo, nelle fasi precoci, alle cheratiti erpetiche, con pericolosi ritardi diagnostici e dell'inizio di terapia specifica, prima della comparsa dell'infiltrato anulare, "ring infiltrante" e della cheratoneurite radiale, "radial keratoneuritis". La diagnosi di certezza è rappresentata dalla microscopia confocale in vivo che consente di

individuare le cisti e i trofozoiti, segno di elevata sensibilità e specificità. La microscopia confocale, non diffusa omogeneamente, e con curva d'apprendimento non immediata, trova supporto diagnostico nel PCR, polymerase chain reaction su scraping corneale.

Nei casi dubbi, o in assenza di microscopia confocale, è la via da intraprendere con assoluta sollecitudine. Gli autori si trattengono anche sulla gestione della terapia, altro "osso duro" di tale temibile e insidiosa cheratite, completando a 360 gradi il focus sull'Acanthameba corneale. Complimenti vivissimi ad Erika Bonacci, Francesca Barzaghi e Arianna Serraiotto; un plauso di vicinanza, affetto e ammirazione ad Emilio, degno erede delle eccelse capacità paterne e delle mirabili riconosciute competenze del suo Maestro, Giorgio Marchini.

- **Umberto Camellin**, Gianluigi Latino, Giuseppe Righetti, Federico Merlin e Massimo Camellin hanno inviato e, con grande piacere accogliamo, un contributo sulla variazione del diametro pupillare mesopico nell'impianto di ICL da camera posteriore. Il fine di questo interessante e, per molti versi esclusivo studio, è determinare se la modifica anatomica del segmento anteriore influenzi la dimensione pupillare effettiva.

In questo studio retrospettivo di coorte su 131 occhi di 131 pazienti, sottoposti a impianto primario di ICL modello VTICMO, gli autori, esperti riconosciuti di chirurgia refrattiva, hanno raccolto SimK, ACD pre-e post-operatoria e pupilla mesopica di entrata pre e postop mediante AS-OCT MS-39. La pupilla reale (Pout) è stata stimata applicando un modello parassiale derivato dall'approccio geometrico di Bennett e Rabbett, adattato all'occhio fatico con ICL.

L'argomento proposto, che a primo acchito può sembrare capzioso, secondario e di nicchia, si propone di dare invece migliori e più pregnanti risposte alle crescenti richieste dei pazienti refrattivi, alle loro aspettative verso performance visive sempre eccellenti.

Chi pratica con efficacia questa chirurgia contattata con pazienti particolarmente esigenti che con determinazione richiedono e pretendono visione nitide, senza aberrazioni, avvicinandosi ad una chirurgia per così dire "non obbligatoria" e, per alcuni versi, di "élite".

Gli autori concludono che l'impianto di ICL determina una riduzione significativa dell'ACD e dell'ingrandimento pupillare apparente, senza modificare la dimensione reale della pupilla mesopica a 12 mesi.

Confrontare solo la pupilla topografica introduce un bias legato alla variazione dovuta all'ingrandimento. Considerare invece la pupilla reale preoperatoria rappresenta il parametro clinicamente rilevante per la pianificazione refrattiva e per la selezione della zona ottica dell'ICL.

Nel congratularmi con gli autori, non posso non sottolineare l'entusiasmo scientifico di Umberto che ha portato la conoscenza su questi argomenti a livelli molto elevati, proseguendo il cammino eccelso e impareggiabile iniziato negli anni Ottanta dal padre Massimo.

- **Angela Tindara Sframeli** e Maurizio Postorino dell'Ats Liguria, Asl5 spezzina-Ospedale San Bartolomeo di Sarzana, ci propongono un focus sulla miopia. Diventata una delle principali sfide di salute pubblica in oftalmologia, la miopia è stata caratterizzata negli ultimi anni da un incremento globale senza precedenti. Le proiezioni epidemiologiche delineate da molte fonti,

tra le quali Holden et al., stimano che entro il 2050 oltre il 50% della popolazione mondiale sarà miope. Il dato più allarmante è l'aumento sostanziale delle miopie elevate, responsabili della maggior parte delle complicanze oculari per le secondarie problematiche retiniche al polo posteriore, oltre che per la più alta incidenza di distacco della retina.

Si è riscontrata tra l'altro un'insorgenza in età sempre più precoce di tale ametropia e una progressione più rapida.

Le negative conseguenze correlate a questo dato epidemiologico si sommano al quelle socio-economiche da non sottovalutare per la sostenibilità del quadro sanitario globalmente considerato. Gli autori, oltre a soffermarsi sulla patogenesi della miopia, riportano con sapienza e descrizione didattica le possibili soluzioni ottiche oggi disponibili come le lenti a defocus periferico miopico e lenti per diffondere la luce e ridurre il contrasto sulla retina periferica.

Inoltre, passano in rassegna con uno sguardo moderno sempre proiettato nel futuro, tutti gli approcci multimodali basati su interventi comportamentali, trattamenti con atropina a basse concentrazioni e, in casi selezionati, la light therapy.

Concludono che un controllo sistematico e personalizzato del paziente giovane miope rappresenta oggi lo standard clinico per ridurre l'allungamento assiale e il rischio di patologia oculare nel lungo termine.

Un sincero grazie ad Angela Tindara Sframeli per questo contributo di sicuro aiuto per comprendere meglio la problematica della miopia, e all'amico conterraneo Maurizio Postorino, che ha saputo dare un impulso notevole, con le sue non comuni qualità chirurgiche, alla sanità

ligure. Aspettiamo con piacere altri contributi così edotti e di sicura utilità.

- **Vittoria Lanni**, Adriana Iuliano, Claudio Barbato, Diego Strianese, sotto la magistrale e sapiente guida di **Ciro Costagliola** ci inviano, e con piacere pubblichiamo, un focus sull'utilizzo in oculoplastica della tossina botulinica.

La tossina botulinica di tipo A (BoNT-A) rappresenta sempre con crescente richiesta uno strumento terapeutico fondamentale in oculoplastica, con indicazioni consolidate sia in ambito funzionale che estetico perioculare. Il suo meccanismo d'azione, basato sul blocco reversibile della trasmissione neuromuscolare, consente una modulazione selettiva dell'attività muscolare con elevata efficacia e un profilo di sicurezza favorevole. Le principali applicazioni funzionali includono il blefarospasmo essenziale, lo spasmo emifacciale, la retrazione palpebrale, alcune forme di epifora funzionale e l'entropion spastico, mentre in ambito estetico la BoNT-A trova impiego nel trattamento delle rughe glabellari, perioculari e nella modulazione della posizione sopraccigliare. In oculoplastica, il dosaggio viene attentamente modulato in base all'indicazione, alla sede e alla risposta individuale, privilegiando micro-volumi e precisione anatomica.

Una conoscenza approfondita dell'anatomia, delle tecniche iniettive e delle potenziali complicanze è essenziale per ottimizzare i risultati clinici. La giovane autrice, con la collaborazione degli altri autori, altrettanto giovani promettenti oftalmologi, si inoltra sulle caratteristiche, per molti versi esclusivi, di questa molecola che appresenta oggi uno degli strumenti terapeutici più versatili e consolidati nell'ambito

dell'oculoplastica moderna. Iniziando dagli albori del suo utilizzo che prevedeva un impiego esclusivo per il trattamento dello strabismo nel 1980, la tossina botulinica è stata progressivamente utilizzata in indicazioni funzionali ed estetiche a carico della regione perioculare.

L'articolo completo ed esaustivo in ogni aspetto soddisfa le tante curiosità che sono inerenti l'utilizzo di questa molecola, finora d'esclusivo appannaggio a neurologi, chirurghi estetici o dermatologi. La BoNT-A non costituisce semplicemente un'alternativa minimamente invasiva alla chirurgia, concludono gli autori, ma rappresenta uno strumento capace di integrare, ottimizzare e talvolta anticipare o posticipare l'atto chirurgico.

Il suo corretto utilizzo richiede, come sempre, una conoscenza approfondita dell'anatomia perioculare, della farmacologia del farmaco e delle tecniche iniettive specifiche, nonché una rigorosa selezione del paziente, basata su un accurato inquadramento clinico e sulla chiara definizione degli obiettivi terapeutici.

Grazie Vittoria e agli altri autori. Un affettuoso ringraziamento particolare a Ciro per questo prezioso focus che rende più agevole l'utilizzo di questa preziosa molecola a noi oftalmologi.

- **Federico Procopio**, Emanuela Aragona, Matteo Pederzoli, Giulio Ferrari del San Raffaele di Milano ci propongono un taglio diverso della malattia dell'occhio secco, l'aspetto tanto frequente ma così altrettanto frainteso del dolore oculare inerente questa così diffusa e multifforme patologia oculare. La variabile incostante sintomatologia che caratterizza l'occhio secco può manifestarsi con dolore cronico della superficie oculare, espressione dell'interazione tra

infiammazione e disfunzione neurosensoriale periferica e centrale.

L'instabilità del film lacrimale, l'incostante e i mediatori infiammatori aumentano l'eccitabilità delle afferenze trigeminali corneali, favorendo la sensibilizzazione periferica. La persistenza dello stimolo può indurre anche sensibilizzazione centrale, spiegando la dissociazione tra sintomi e segni. Il dolore può presentare componenti nocicettive, neuropatiche e nociplastiche, spesso sovrapposte. L'inquadramento richiede un'anamnesi mirata, l'esame della superficie oculare, i test del film lacrimale con la colorazione e il supporto, quando indicato, di estesiometri, della microscopia confocale e dei test con anestetico topico. I questionari usati lizzati a supporto diagnostico e per la caratterizzazione della secchezza oculare intercettano poco il dolore. Gli autori suggeriscono l'utilizzo di ulteriori questionari e scale ad hoc predisposte per una piena valutazione delle algie, a volte lievi, a volte urenti, così frequenti e sottovalutate in tale malattia. Il trattamento proposto dagli autori, così puntuali ed esperti, è quello meccanicistico e multimodale, che combina terapie della superficie oculare e, nei fenotipi con componente neuropatica e nociplastica, approcci sistemici e multidisciplinari. Il dolore oculare è un sintomo spesso sottovalutato e connesso alla flogosi del segmento anteriore. Gli autori con questo articolo ci sollecitano a prendere in considerazione la correlazione tra dolore e secchezza oculare, così poco correlati con la quantità e qualità della lacrimazione.

Grazie a Federico Procopio e a Emanuela Aragona, figlia d'arte, mio efficace gancio per l'ottenimento di questo interessante ed esauriente articolo e a tutti gli altri autori.

- **Il mio articolo**, che chiude come al solito la serie dei contributi recensiti dalla Rivista, propone una riflessione sulle alterazioni strutturali e funzionali che spesso si sovrappongono nel campo medico, e di cui le patologie oftalmologiche non sono indenni, le cellule gangliari retiniche in special modo. Nella neuroretina una diagnosi causale del danno delle cellule gangliari retiniche è spesso difficile, multiforme eziologicamente. Le strumentazioni moderne e sofisticate non facilitano sempre la fine diagnosi, specialmente negli stadi medio-avanzati del danno gangliare. Lo scopo del mio breve report è di sollecitare l'attenzione verso la diagnosi differenziale nella pratica clinica oftalmologica sulle cause dei deficit delle cellule gangliari retiniche. Spesso si trascurano e sottovalutano le cause sistemiche, inerenti le patologie del sistema nervoso centrale.

Si indirizza prevalentemente l'interesse verso la patologia glaucomatosa, che indubbiamente costituisce terreno di più frequente riscontro per i deficit delle cellule gangliari retiniche, trascurando le altre noxe del sistema nervoso centrale che di frequente le coinvolgono come privilegiato bersaglio. Questo report segue altri articoli sulle cellule gangliari retiniche che potrete ritrovare sui numeri precedenti della rivista.

OLTRE L'OFTALMOLOGIA

- **Mario Sbordone** ci sollecita al dialogo con il paziente glaucomatoso tratteggiandone caratteristiche, evidenziando i pericoli di una frettolosa interlocuzione, e auspicando ancor più sollecitudine e pazienza da parte di noi operatori sanitari. "Glaucoma: oltre la terapia c'è l'interazione con il paziente" non è solo un excursus di saggezza

dettato dalla lunga esperienza sul campo.

È il tentativo, rivolto specialmente alle nuove generazioni, di come il dialogo, in patologie insidiose e subdole come il glaucoma, sia necessario, indispensabile e, a volte, risolutivo. Se scrivere un paper è sempre cosa impegnativa, che pretende capacità e ricerca, mettere su carta le proprie esperienze per offrire utili "alert" che trovano ragione nel riscontro comune con i pazienti glaucomatosi, è cosa altrettanto meritoria.

Anzi, per affrontare simili tematiche, oltre la competenza della materia, c'è la necessità di possedere uno spirito empatico, generoso, qualità che all'autore non mancano, riconosciute ampiamente da chi lo frequenta. Grazie Mario per questo efficace approfondimento oltre l'oftalmologia.

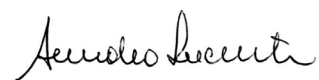
- **Enzo Spisni** del Dipartimento di Scienze Biologiche, Geologiche ed Ambientali e Master in Alimentazione ed Educazione alla Salute dell'Università di Bologna fa il punto su un argomento che da tempo gode della ribalta mediatica e suscita interesse crescente in molti ambiti medici, oftalmologia compresa.

L'asse microbiota-intestino-occhio rappresenta un paradigma emergente in cui il microbiota intestinale modula la salute oculare attraverso diversi meccanismi. Il microbiota agisce come un organo endocrino, capace di produrre metaboliti in grado di attraversare le barriere biologiche e raggiungere l'occhio e anche di regolare e, nei casi peggiori, compromettere il privilegio immunitario dell'occhio. Il microbiota intestinale regola anche l'assimilazione dei micronutrienti a livello dell'intestino e, in caso di microbiota alterato o disbiosi, l'assimilazione dei micronutrienti protettivi per l'occhio si riduce. La disbiosi

intestinale è collegata ad una infiammazione cronica di basso grado che dall'intestino diventa sistemica, e colpisce anche l'occhio. Disbiosi, infiammazione cronica di basso grado, aumentato stress ossidativo e perdita dell'efficacia delle barriere colpiscono l'intestino, ma altrettanto l'occhio, seguendo l'asse microbiota-intestino-occhio. La medicina traslazionale mira a tradurre queste evidenze in strategie terapeutiche per la prevenzione e il trattamento delle patologie oculari infiammatorie e degenerative. Il mercato tende a proporre molti prodotti, di cui pochi però fino ad ora si sono dimostrati in grado di intervenire efficacemente sulla modulazione di questo asse. Spisni è tra i massimi studiosi in questo settore. Partendo dall'Age-Related Eye Disease Study (AREDS e AREDS-2), pilastri fondamentali per definire l'importanza della dieta e dell'integrazione per la salute dell'occhio, e dalla relazione tra microbiota intestinale e patologie cardiovascolari, dopo l'accertato coinvolgimento con il cancro del colon-retto e la malattia di Crohn e la rettocolite ulcerosa, molte sono state le patologie non trasmissibili che hanno una corrispondenza fisiopatologica con il microbiota intestinale, patologie oculari in primis. Quest'articolo testimonia con vigore che prima di essere oftalmologi sia necessario essere medici e che lo sguardo verso le patologie specialistiche possono trovare spesso valide risposte allargando il panorama delle nostre conoscenze e specifiche competenze. Grazie per il prezioso contributo.

APPROFONDIMENTI

Il tema dell'approfondimento di questo numero riguarda la vicenda, tanto incredibile quanto sconcertante, del tentativo da parte del presidente Donald Trump di annettere la Groenlandia. Una storia antica, una contesa modernissima. Siamo da tempo ormai abituati alle bizzarrie del 47° presidente degli USA, uscite che nessuno mai avrebbe immaginato potessero far parte del bagaglio culturale della più alta carica dello Stato più potente del mondo. Ma purtroppo è così. Nessuno sembra essere in grado di arginare le volgarità, le violenze verbali, la tracotanza del settantenne Donald John Trump. Gli Inuit, insieme agli Yupik, popolazioni indigene dell'Artico, riusciranno a preservare la loro indipendenza, a far valere la loro identità? Vedremo come andrà a finire. Ma questa incredibile vicenda non è limitata al "pezzo di ghiaccio" della Groenlandia. Mette in pericolo i trattati internazionali e potrebbe costituire lo scossone definitivo del rispetto tra le nazioni; far diventare carta straccia ogni legge che gli uomini hanno posto alla base della loro civile convivenza.





Con affiliazione sempre più convinta e partecipazione sempre più solidale un crescente numero di colleghi leggono e, con assiduità, seguono Oftalmologia Domani.

Il target della Rivista è sempre stato la divulgazione, offrire nuovi aggiornamenti, suscitare utili confronti, evidenziare argomenti controversi con il contributo di professionisti che più di altri hanno approfondito le tematiche in discussione.

Credo che negli anni questi obiettivi siano stati raggiunti, e che il prestigio della Rivista sia ormai riconosciuto.

La direzione editoriale inizialmente pensata e indicata da Costantino Bianchi, indiscusso protagonista della divulgazione scientifica oftalmologica in Italia, viene ancora una volta percorsa, confermata e, con convinzione, condivisa.

Con uno sguardo verso il panorama oftalmologico internazionale la Rivista si è aperta a nuovi orizzonti scientifici attraverso il proficuo colloquio con molti apprezzati colleghi, universalmente riconosciuti come leader.

Lo squarcio da poco aperto nel mondo delle altre specialità mediche, che presentano campi di interesse comune, contribuisce a rendere la Rivista ancora più accattivante, ancora più completa.

Questi ampi orizzonti sono percorribili ed esplorabili grazie alla lungimiranza culturale della direzione della Rivista che ha appoggiato e, con condivisione, avallato questi fecondi percorsi interdisciplinari.

Altrettanto lusinghieri e di largo interesse sono i contatti che la Rivista sta intessendo con il mondo istituzionale, verso il quale è sempre tanto difficile rapportarsi.

I punti di forza della Rivista sono stati e restano tuttavia gli articoli ed il focus su "argomenti caldi". Tanti colleghi inviano il loro contributo che con soddisfazione pubblichiamo, sicuri di rendere un servizio efficace all'interscambio di idee ed opinioni utili ai nostri lettori.

Il giornalismo scientifico è attività tanto ardua quanto gratificante. Oltre a diffondere e promuovere approfondimenti su specifiche tematiche, il suo più elevato intento è la discussione di condotte medico-chirurgiche che risultino infine efficacemente condivise a favore della salute dei nostri pazienti.

La Redazione di Oftalmologia Domani attende i vostri contributi ed è sempre aperta alle vostre richieste con sincera e favorevole accoglienza.

Buona lettura

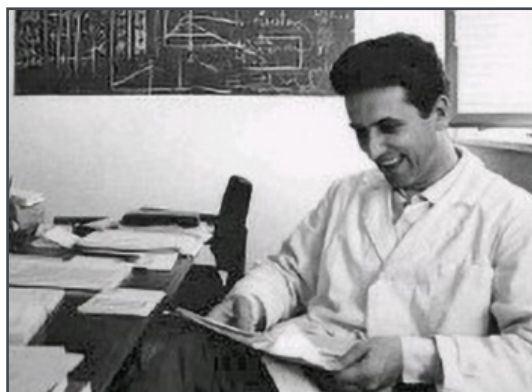


Silvio Garattini

Presidente dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

► **D:** *La Sua vicenda professionale è intimamente e indissolubilmente legata alla ricerca in ambito farmacologico. Presso l'Università degli Studi di Milano Lei fu libero docente in chemioterapia e farmacologia fino al 1962. Da poco rientrato dagli Stati Uniti, un passaggio cruciale nella definizione del Suo percorso risale al 1958, anno in cui incontrò Mario Negri, gioielliere e filantropo milanese. La Sua testimonianza circa la possibilità di promuovere la ricerca scientifica attraverso una fondazione privata, priva di fini di lucro e orientata esclusivamente all'interesse pubblico, colpì profondamente Negri, al punto che, all'apertura del suo testamento nel 1960 – anno della sua scomparsa – una parte significativa del patrimonio fu destinata alla creazione di un istituto di ricerca che avrebbe portato il suo nome. Nel testamento, Mario Negri delineò con estrema chiarezza la natura, le finalità e l'organizzazione dell'Istituto, indicando espressamente Lei quale direttore e guida carismatica della nuova istituzione. Che cosa può raccontarci di quell'esperienza fondativa, così determinante per la storia della ricerca scientifica italiana?*

R: L'interesse per la ricerca scientifica nasce dalla scuola avendo frequentato un istituto professionale chiamato ESPERIA a Bergamo dove ho ottenuto il titolo di perito chimico. Era una scuola eccellente dove parecchi pomeriggi della settimana ognuno di noi aveva le attrezzature e un banco di lavoro per realizzare analisi su vari



Silvio Garattini 1963.

prodotti essendo giudicati per la precisione delle analisi. A quel tempo per andare in Università era necessario avere una maturità al liceo scientifico che ho ottenuto nel 1948 e che mi ha permesso di iscrivermi alla facoltà di medicina. Alla fine del corso di farmacologia il Professor Emilio Trabucchi conoscendo la mia formazione mi ha chiesto di entrare in laboratorio. Avendo il vantaggio della mia precedente esperienza analitica, mi sono occupato di ricerche che all'epoca erano innovative perché misuravo insieme con alcuni collaboratori le concentrazioni di farmaci nel sangue e nei tessuti. Purtroppo allora non si poteva pubblicare in inglese, ma bisognava pubblicare in italiano. Dopo aver ottenuto la libera docenza ero molto insoddisfatto dell'attività universitaria perché dati i molti impegni era molto difficile avere un tempo sufficiente per realizzare ricerca. Ero molto attento a capire come mai negli Stati Uniti vi fosse una ricerca eccellente a cui guardavamo con interesse.



È il 1° febbraio, a Milano si inaugura la prima sede nell'area di Quarto Oggiaro. È la sola Fondazione privata italiana dedicata interamente alla ricerca scientifica. Alfredo Leonardi e Silvio Garattini, insieme a una squadra composta da 21 talenti scientifici, nelle aree di ricerca che riguardano psicofarmacologia, metabolismo dei lipidi e chemioterapia dei tumori.

Sono stato fortunato ad ottenere un Grant dal Consiglio Nazionale per la Ricerca per cercare di capire il ruolo della ricerca scientifica negli Stati Uniti. Per 2 mesi da costa a costa ho visitato Centri di Ricerca industriali, universitari pubblici e privati traendo sostanzialmente 2 considerazioni. A differenza della situazione italiana, le Fondazioni americane non solo finanziano attività esterne, ma in molti casi, hanno anche i loro laboratori di ricerca interni; la seconda osservazione è stata che nelle università americane i ricercatori avevano le loro lezioni condensate in un periodo ben definito dell'anno per cui in tutti gli altri mesi avevano la possibilità di effettuare ricerche a tempo pieno. Ritornato in Italia in un colloquio con i miei colleghi dissi: "O andiamo tutti a lavorare negli Stati Uniti oppure facciamo qualcosa di differente in Italia". Tutti risposero che volevano rimanere in Italia e quindi l'idea fu

quella di cercare di realizzare una Fondazione per poter fare ricerca a tempo pieno. Così con molta determinazione chiedevo a tutti coloro che pensavo mi potessero aiutare di realizzare una Fondazione ottenendo spesso sorrisi e osservazioni sul fatto che ero troppo giovane per tentare un'attività del genere. Fortunatamente un giorno si affacciò all'Istituto di Farmacologia il Cavaliere del Lavoro Mario Negri, un gioielliere milanese che aveva bisogno di consigli e collaborazioni avendo investito in una industria farmaceutica dal nome Farmacosmici. A Mario Negri, soddisfatto della collaborazione, esposi il mio progetto osservando un Suo interesse. Poi è successo quanto riportato nella domanda e cioè il Testamento del Mario Negri permetteva di realizzare il sogno. Così ottenemmo – allora era difficile – la costituzione della Fondazione con la firma del Presidente del Consiglio dei Ministri



L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.

e iniziammo la costituzione dell'Istituto intitolato a Mario Neri che venne aperto il 1 febbraio del 1963 con grande contrasto e opposizione da parte della Facoltà di Medicina di Milano.

► **D: *Indipendenza, autenticità, integrità, divulgazione e filantropia rappresentano, sin dalle origini, i valori fondanti dell'Istituto Mario Negri, divenuto nel 2013 Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS). La scelta di non brevettare le scoperte, di adottare una gestione rigorosa e trasparente della proprietà intellettuale, di garantire piena libertà nelle strategie scientifiche e di promuovere la diffusione gratuita dei risultati della ricerca ha contribuito a rendere l'Istituto un'eccellenza riconosciuta non solo in ambito nazionale, ma anche internazionale. Sono stati valori nel tempo sempre riaffermati con determinazione. Quali obiettivi strategici l'Istituto si propone di perseguire nel prossimo futuro e quali, invece, nel lungo***

periodo?

R: Come riportato nella domanda l'Istituto Mario Negri divenuto IRCCS grazie alla decisione del Ministro della Sanità Renato Balduzzi, ha sempre cercato di sviluppare 3 funzioni: la ricerca scientifica in vari campi della farmacologia e della salute pubblica, la formazione di ricercatori attraverso la possibilità di concedere il PhD in collaborazione con la Open University inglese ed il Dottorato di Ricerca come le Università italiane e la divulgazione delle informazioni, inoltre abbiamo cercato di essere il più possibile liberi dai partiti, dalla politica, dalla finanza e dall'industria. Tuttavia essendo disponibili alla collaborazione con tutte le organizzazioni alla condizione che accettassero l'indipendenza dell'Istituto, in questo senso abbiamo scelto dopo un certo periodo di non brevettare le scoperte, ma di renderle pubbliche attraverso la pubblicazione dei risultati. L'obiettivo dell'Istituto, che oggi tra Milano e Bergamo presenta



Silvio Grattini.

circa 700 collaboratori è quello di continuare i principi istituzionali adattandoli al mutare del tempo e dal rapido sviluppo di nuove tecnologie. Purtroppo in Italia la limitazione fondamentale è la mancanza di risorse economiche per la ricerca, siamo uno dei Paesi che spende circa la metà della media europea. Per dare un esempio se dovessimo imitare ciò che spende la Francia dovremmo spendere circa 22 miliardi di euro in più ogni anno. La mancanza di risorse genera anche in Italia uno scarso numero di ricercatori, per questo l'attività dell'Istituto Mario Negri è molto legata ai bandi di concorso nazionali ed internazionali ed in particolare alle donazioni ed alle eredità. Nel lungo periodo vorremmo contribuire il più possibile allo sviluppo di farmaci per le malattie rare, sono circa 7.000 coinvolgono 2 milioni di persone solo in Italia ma nessuno se ne occupa perché non producono profitto. Speriamo che a livello europeo si sviluppi la no-

stra proposta riguardante la possibilità che circa 20 istituzioni non profit ricevano finanziamenti per questo tipo di ricerca.

► **D:** *Il filo conduttore della Sua vita di ricercatore e scienziato è stato lo studio finalizzato alla terapia farmacologica e alla divulgazione scientifica. Opere quali "Interazioni tra farmaci" con Alessandro Nobili del 2008, "Farmaci sicuri. La sperimentazione come cura", "Gli antibiotici spiegati bene", "Prevenzione è rivoluzione" e, più recentemente, "Farmaci. Luci e ombre" del 2025, rappresentano soltanto alcuni esempi della Sua intensa produzione scientifica a carattere divulgativo. Da dove nasce questa passione? Quali sono le radici più profonde e quali riflessioni, scoperte e consapevolezze ritiene più significative nel corso di un lungo percorso professionale, coronato da numerosi successi e dai più alti riconoscimenti nazionali*



L'ingresso dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.

e internazionali?

R: In effetti la mia passione è sempre stata per la ricerca, ma anche per la comunicazione. Anche oggi continuo, nel limite del possibile, a realizzare conferenze in varie parti d'Italia, di rispondere a interviste per giornali, radio e televisione, ho una pagina a disposizione ogni settimana sulla rivista Oggi e cerco di scrivere libri da solo o in collaborazione con membri dell'Istituto. La passione nasce certamente dalla convinzione che spetta a noi ricercatori divulgare informazioni ed opporsi a tutto ciò che è contrario agli interessi degli ammalati, anche se spesso può determinare reazioni negative da parte dei colleghi medici.

► **D:** *In una dichiarazione reperibile in rete Lei afferma: «Evitare il mercato della medicina. Io non mangio mai a pranzo: i miei farmaci sono cinema, teatri, conferenze». Un'affermazione che, pronunciata da un farmacologo, può suscitare perplessità o fraintendimenti. Qual è il significato autentico di queste parole? Quale messaggio*

intende trasmettere, soprattutto alle nuove generazioni di medici e ricercatori? E, permettendo una nota più leggera, come riesce davvero a rinunciare quotidianamente al pranzo? È forse uno dei Suoi "segreti" di longevità?

R: Occorre dire che molte delle dichiarazioni reperibili in rete spesso non sono veritiere, sono spesso deformate e qualche volta realizzate in modo truffaldino attraverso l'intelligenza artificiale. Purtroppo non è vero che i "miei farmaci" sono cinema teatri ed altro, perché purtroppo non ho il tempo disponibile. È vero che cerco di mangiare il meno possibile considerando che mangiare poco è una delle abitudini che condizionano la probabilità di longevità. Il messaggio che vorrei cercare di trasmettere è adottare le buone abitudini di vita, evitare le dipendenze da fumo, alcol, droghe e giochi d'azzardo, realizzare attività motoria (150-300 minuti alla settimana), dormire almeno 7 ore al giorno, avere una alimentazione varia e moderata, avere un livello di scolarità adeguato nonché utilizzare le vaccinazioni disponibili e partecipare agli screening



Premio nazionale Presidente della Repubblica, assegnato dall'Accademia Nazionale dei Lincei, 11 ottobre 2023.

Altre onorificenze, premi e riconoscimenti italiani ed esteri: Commendatore dell'Ordine al merito della Repubblica italiana - Grande ufficiale dell'Ordine al merito della Repubblica italiana - Cavaliere di Gran Croce dell'Ordine al Merito della Repubblica Italiana - Medaglia d'oro al merito della Sanità Pubblica - Premio nazionale Presidente della Repubblica dall'Accademia Nazionale dei Lincei - Laurea Honoris Causa Università di Bialystok, Polonia - Laurea Honoris Causa Università di Barcelona, Spagna - Premio America della Fondazione Italia-USA, Camera dei Deputati - Cittadinanza onoraria Consiglio Comunale di Desulo - Premio della Società Italiana di Chimica "Giulio Natta" - Premio Ippocrate per la comunicazione scientifica - Premio "Mens Sana in Corpore Sano", Università degli Studi di Milano - Premio Nuova Spoleto - Premio Angelo dell'Anno - Alkmeon International Prize - Premio Internazionale Sant'Agostino, Città di Bergamo - Premio Il Campione per la Scienza - Premio Luigi Coppola, Lecce - Cavaliere dell'Ordine della Legion d'Onore (Francia). In oltre 50 anni di attività, l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, sotto la direzione di Silvio Garattini, ha prodotto oltre 13.000 pubblicazioni scientifiche e circa 250 volumi, in cancerologia, chemioterapia e immunologia dei tumori, in neuropsicofarmacologia, in farmacologia cardiovascolare e renale. Oltre 4000 sono i giovani laureati e tecnici che si sono specializzati in questo periodo presso l'Istituto.

per evidenziare precocemente malattie e tumori sono condizioni che assicurano forti probabilità di far parte dei 900mila italiani che oggi arrivano a 90 anni in buone condizioni.

► **D:** *In conclusione, quale consiglio desidera rivolgere ai giovani medici oftalmologi che si apprestano ad affrontare una vita professionale certamente stimolante, ma anche complessa e costellata di ostacoli e inevitabili delusioni?*

Quali strumenti, quali risorse interiori e quali atteggiamenti ritiene fondamentali – non solo sul piano dello studio e della competenza tecnica – per costruire un percorso professionale solido e soddisfacente dopo la laurea e la specializzazione? Quali esperienze personali sente di voler condividere per incoraggiare, motivare e stimolare l'aspirazione costante all'eccellenza?

R: Ritengo che anche i medici oftalmologi devono sviluppare il più possibile nei loro ambiti tutto



Silvio Garattini, Presidente dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.

quanto ruota attorno alla prevenzione. Devono evitare il più possibile di essere vittime della pubblicità e di una informazione condotta da chi vende.

Sono troppi gli oftalmologi che partecipano a congressi pagati dall'industria farmaceutica. I giovani dovrebbero evitare che le società scientifiche di oftalmologia siano sostenute da fondi industriali nel caso in cui ciò accada. Le società di oftalmologia dovrebbero appoggiarsi agli IRCCS per realizzare una informazione indipendente che oggi manca completamente. Auguri a tutti gli oftalmologi, spetta anche a voi migliorare la medicina.

La ringrazio immensamente per aver concesso alla nostra Rivista questa esclusiva intervista a nome di tutta la Redazione e, in particolare, del Direttore editoriale Antonello Rapisarda. I nostri lettori, particolarmente i giovani, dopo questa



Silvio Garattini.

lettura certamente saranno maggiormente motivati e pronti nell'affrontare con determinazione e coraggio il loro futuro.



Prof. Massimo Busin

*Direttore dell'Unità di Fisiopatologia Corneale
Ospedali Privati Forlì
Ordinario di Malattie dell'Apparato Visivo
Università degli Studi di Ferrara*

► D: *La Sua carriera professionale si distingue, più di quella di molti altri cattedratici, per una prolungata e significativa dimensione internazionale. All'inizio della Sua carriera, dopo il conseguimento della specializzazione in Oftalmologia presso l'Università di Ferrara, è stato Fellow in "Cornea and External Diseases" presso il L.S.U. Eye Center di New Orleans (USA) tra il 1984 e il 1986. Successivamente, dopo una breve parentesi all'Università di Bloemfontein (Repubblica Sudafricana) è Direttore di Reparto per cinque anni allo Zentrum für Augenheilkunde dell'Università di Bonn, dopo avervi già maturato quattro anni di esperienza come aiuto universitario. È stato anche Consulente presso il Department of Ophthalmology dell'Allegheny General Hospital di Pittsburgh (USA) per circa un anno nel 2001-2002. Vuole ripercorrere per i nostri lettori questi lunghi e fecondi anni di attività professionale all'estero?*

R: In tutti gli anni trascorsi all'estero ho accumulato esperienze, non solo professionali, che mi hanno arricchito e maturato come non avrebbe potuto essere se fossi rimasto "a casa" in questi 11 anni. La maggior parte di queste esperienze sono state molto positive portandomi all'età di 35 anni (un'età che soprattutto per i criteri accademici italiani è da ritenersi giovane) al titolo di Professore Universitario nella seconda più grande clinica oculistica della Germania. Ma al di là

dei miei successi credo che sia importante per la propria formazione soprattutto le esperienze negative. Il mio ritorno in Italia è stato frutto della mia partenza dalla Germania in gran parte contro la mia volontà, ma proprio quando ci sono problemi e "si cade" si impara a "risalire" e si ottiene una lezione di umiltà che è fondamentale per non perdere il contatto con la realtà.

Ho sempre detto che il "saper fare" è veramente l'arma migliore per raggiungere qualunque traguardo e la mia storia la conferma. C'è poi da dire che la volontà è altrettanto fondamentale per raggiungere i traguardi che ci prefiggiamo e io credo fermamente che stia solo in noi il volere arrivare ad un determinato traguardo. Va detto però che per raggiungere l'obiettivo è necessario fare sacrifici, anche grandi, e non tutti sono pronti ad accettarli.

► D: *Dal 2017 Lei ricopre il ruolo di Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Visivo presso l'Università degli Studi di Ferrara e, parallelamente, dirige senza soluzione di continuità, dal gennaio 1987, l'Unità di Fisiopatologia Corneale degli Ospedali Privati di Forlì, presso Villa Igea. Un impegno costante, senza pause né tregue. Quali riflessioni desidera condividere su questo percorso così intenso e duraturo?*

R: Come dicevo, al ritorno dalla Germania nel 1996 mi sono dedicato all'ampliamento di un



1984-86, New Orleans (USA) - Dr. H.E Kaufman, Dr. M.B.McDonald and Cornea Fellows.

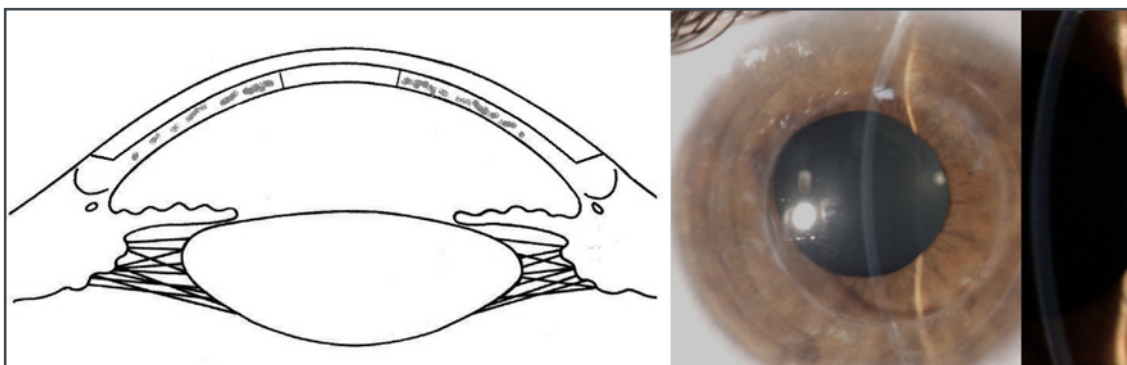
reparto convenzionato con il S.S.N. a Forlì nella stessa clinica (ora Ospedali Privati Forlì), dove già svolgevo attività sporadica di consulenza. Assieme al Dr. Luca Zambianchi mio compagno d'avventure di una vita, abbiamo portato il reparto a essere il primo in Italia come numero di trapianti di cornea eseguiti (nel 2025 il numero è stato di 649), oltre a svolgere attività in tutti gli altri segmenti dell'oculistica. Poi, dal 2017 il nostro reparto è diventato struttura complementare della scuola di specializzazione di oftalmologia dell'Università degli Studi di Ferrara, che dirigo nel mio ruolo di Professor Ordinario Universitario.

La presenza degli specializzandi costituisce un dovere notevole di insegnamento non solo teorico ma anche pratico della chirurgia e della clinica oculistica. D'altra parte gli specializzandi essendo coinvolti in prima persona in queste attività consentono di svolgere una mole di lavoro

che sarebbe altrimenti impossibile governare.

► D: *La cornea rappresenta da sempre il fulcro della Sua passione scientifica e clinica, in particolare nei suoi risvolti chirurgici legati alle patologie della trasparenza. Lei è riconosciuto a livello internazionale come uno dei principali artefici del passaggio dalla cheratoplastica a tutto spessore alle tecniche selettive, segnando una svolta epocale nella chirurgia corneale; la cheratoplastica "a fungo" ne è un esempio emblematico. Più recentemente, con ampio consenso della comunità scientifica, ha proposto la tecnica INTRA-KER (Cornea Artificiale Ibrida) per i pazienti refrattari ai trapianti convenzionali. Un cammino costellato di successi, ma anche di ripensamenti e rielaborazioni critiche. Che cosa può raccontarci di questa evoluzione?*

R: Come Lei dice giustamente, io non mi sono mai "accontentato" di seguire più o meno



2004 - "Mushroom" PK.



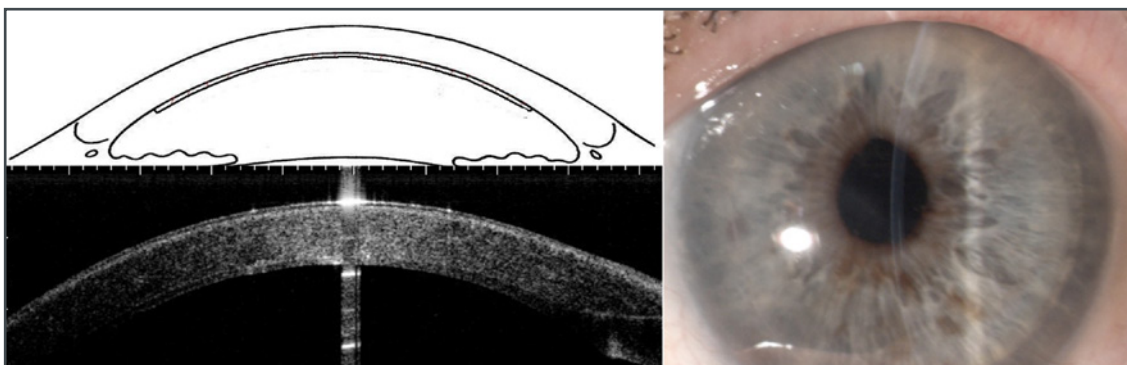
2006 - Busin Glide.

pedissequamente quanto fatto da altri, ma ho sempre voluto esplorare nuove strade. Questa mia ricerca ha prodotto tecniche chirurgiche ormai adottate in tutto il mondo (DSAEK ukrathi, cheratoplastica a fungo, DALK di largo diametro e altre). Nello sviluppare queste tecniche mi sono sempre preoccupato in primis di quello che è per tutti i medici il primo dovere morale e cioè "primum non nocere". In altre parole sono sempre stato attento a far sì che le innovazioni consentissero sempre il ricorso a percorsi alternativi convenzionali e quindi non potessero compromettere l'esito finale. Lo stesso vale per la nuova cheratoprotesi INTRA-KER, la prima cornea artificiale con un supporto di tessuto

corneale, che abbiamo messo a punto assieme al Prof. Diego Ponzin negli ultimi 4 anni e che ora è oggetto di uno studio multicentrico che sarà la base per ottenere la certificazione CE.

► D: *Le qualità chirurgiche sono da sempre oggetto di dibattito e, per certi versi, avvolte da un'aura di mistero. Molti chirurghi tendono a ritenere determinante, per le capacità tecniche, la componente individuale e caratteriale, più che l'apprendimento sistematico e la pratica in sala operatoria. È evidente, tuttavia, che le due dimensioni si intrecciano e si completano, risultando entrambe imprescindibili. Qual è la Sua posizione in merito? E ritiene che vi siano differenze di impostazione tra i chirurghi del segmento anteriore e quelli del segmento posteriore?*

R: Non credo proprio ci sia alcuna differenza manuale tra un buon chirurgo di qualunque tipo anche non oculista. Quello che conta è quello che nei Paesi anglosassoni chiamano "Mentor" cioè colui che ti prende sotto la sua "ala" e ti insegna. Per me chiunque ha il potenziale per diventare un buon chirurgo, forse non sempre un ottimo chirurgo, ma quello che conta è la volontà e la disponibilità di qualcuno di insegnarti. Personalmente ho avuto la fortuna di formarmi con Herbert E. Kaufman, che negli anni '80 era



2009 - Ultra-Thin DSAEK.



AAO Chicago Grand Prize Global Video Contest - SISO Rome 1st Medal Lecture.

il “deus ex machina” della chirurgia corneale mondiale e da lui ho imparato tutto quello che poi sono riuscito a fare e sviluppare.

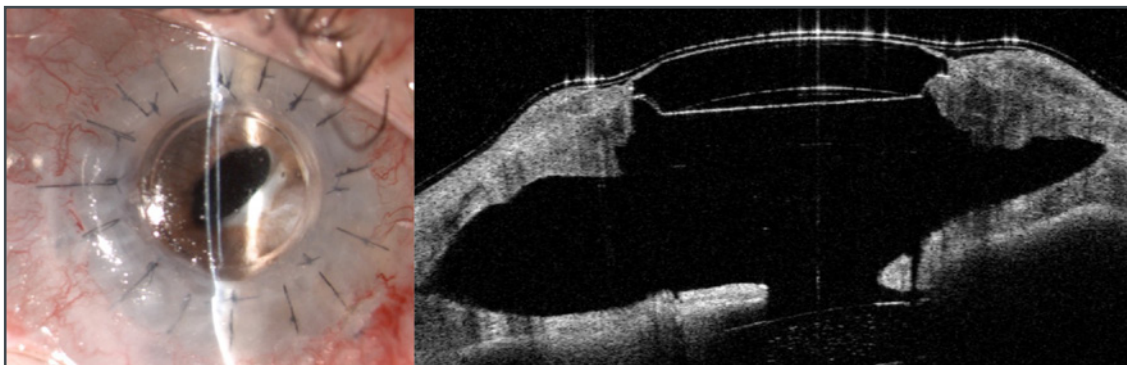
► D: *In conclusione, Le chiediamo di rivolgere, attraverso le pagine di questa Rivista, un saluto e un augurio ai numerosi giovani oftalmologi che si apprestano ad affrontare la vita professionale, spesso irta di ostacoli e inevitabili delusioni. Quali risorse umane e intellettuali ritiene fondamentali per affrontare con successo il percorso professionale dopo la laurea e la specializzazione, tappe comuni per le nuove generazioni di medici? Quali esperienze personali si sente di indicare come auspicio affinché possano raggiungere traguardi di eccellenza, come quelli che Lei ha così autorevolmente conseguito?*

R: Il saluto e l’augurio mio va a tutti i giovani colleghi che “non si accontentano”, ma vogliono provare a uscire dalla loro comfort zone per

esplorare nuovi orizzonti e conseguire i traguardi che meritano.

Per fare questo ho già detto come la volontà sia fondamentale. Penso proprio che volere equivalga a potere. Si tratta solo di guardarsi dentro e capire quali sacrifici si sia disposti ad affrontare, e mi riferisco non tanto a quelli materiali, ma soprattutto alla capacità di integrarsi in nuove comunità saper rinunciare alla quotidianità delle nostre abitudini e soprattutto di riuscire a sopportare il peso delle scelte cui spesso la vita familiare ci pone davanti.

Personalmente, per incoraggiarvi, posso solo portare la mia esperienza, cioè quella di uno studente universitario bravo come tanti, laureato a Ferrara (una Università ottima, ma che non è certo Harvard o Oxford e non offre l’automatismo di carriera di simili Istituzioni) e che dopo avere ultimato una specializzazione che negli anni ’80 in Italia non esponeva adeguatamente



2021 - Intra-Ker, nuova cheratoprotesi ibrida.

alla clinica e alla chirurgia, come invece accadeva in altri Paesi. Di qui la decisione “novello sposo” da circa 1 mese, di rompere gli indugi e accettare la “fellowship” a New Orleans, per poi trasferirmi in Germania.

A chi mi chiede come ho fatto ad avere questo coraggio, voglio solo dire che la mia è stata un’esperienza veramente entusiasmante e che ho veramente goduto in ogni momento. Ecco, auguro a tutti i colleghi giovani di entusiasinarsi a provare nuove esperienze e sono convinto che se sapranno farlo non lo rimpiangeranno.

La ringraziamo sentitamente per aver concesso alla nostra Rivista questa intervista esclusiva, a nome di tutta la Redazione e, in particolare, del Direttore Antonello Rapisarda. I nostri lettori avranno così l’opportunità di conoscere più da vicino il percorso umano e professionale di un collega che occupa un posto di assoluto rilievo nella storia non solo della nostra oftalmologia, ma della disciplina a livello internazionale.



Erika Bonacci¹, Francesca Barzaghi², Arianna Serraiotto², Emilio Pedrotti²



¹ Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione - Clinica Oculistica, Università degli Studi di Verona

² Dipartimento di Chirurgia, Odontoiatria, Pediatria e Ginecologia - Clinica Oculistica, Università degli Studi di Verona

Cheratite da Acanthamoeba

Abstract: La cheratite da *Acanthamoeba* (AK) costituisce un'entità infettiva corneale rara ma gravata da elevata morbilità visiva, sostenuta da un protozoo ubiquitario diffuso in ambienti naturali e antropici, inclusi sistemi idrici domestici. L'incremento globale dell'uso di lenti a contatto ha profondamente modificato l'epidemiologia della patologia, configurando l'AK quale emergente problema di sanità pubblica, con prevalente interessamento di soggetti giovani e attivi e una forte associazione all'esposizione delle lenti ad acqua non sterile.

Il quadro clinico iniziale è frequentemente subdolo e aspecifico, con dolore oculare spesso sproporzionato rispetto ai reperti obiettivi, per il coinvolgimento delle terminazioni nervose corneali. La natura mimetica dell'infezione, talora indistinguibile da cheratiti erpetiche nelle fasi precoci, contribuisce a ritardi diagnostici che incidono negativamente sulla prognosi. Con la progressione stromale possono comparire segni altamente suggestivi quali l'infiltrato anulare e la cheratoneurite radiale.

La diagnosi si fonda su un approccio multimodale integrato: la valutazione biomicroscopica rappresenta il primo livello di inquadramento clinico, mentre la microscopia confocale in vivo (IVCM) consente l'identificazione diretta di cisti e trofozoiti con elevata sensibilità e specificità, configurandosi quale metodica di riferimento per una diagnosi tempestiva e non invasiva. La polymerase chain reaction (PCR) su scraping corneale costituisce un ulteriore presidio diagnostico ad alta affidabilità, particolarmente utile nei casi dubbi o in assenza di microscopia confocale. Il sospetto clinico precoce rimane tuttavia il cardine imprescindibile per un corretto iter diagnostico-terapeutico.

La gestione terapeutica è complessa e prolungata, mirata all'eradicazione delle forme trofozoitiche e, soprattutto, delle cisti, notoriamente resistenti. Il trattamento di prima linea si basa sull'impiego topico di biguanidi, in particolare polihexanide (PHMB), in monoterapia o in associazione con diamidine, con tassi di successo clinico elevati secondo le evidenze disponibili. La durata della terapia può estendersi per diversi mesi, richiedendo monitoraggio clinico e strumentale ravvicinato, nonché rigorosa aderenza del paziente. L'uso dei corticosteroidi topici rimane oggetto di dibattito e deve essere attentamente ponderato. Nei casi refrattari o complicati da assottigliamento corneale può rendersi necessario il ricorso alla chirurgia, preferibilmente mediante cheratoplastica lamellare profonda in fase di controllo infettivo.

In conclusione, la cheratite da *Acanthamoeba* rappresenta una sfida diagnostica e terapeutica di rilevante impatto clinico. Un'elevata consapevolezza da parte dell'oftalmologo, l'integrazione di metodiche diagnostiche avanzate e un trattamento tempestivo e protratto costituiscono elementi determinanti per modificare l'evoluzione naturale di questa infezione potenzialmente invalidante.

Keywords: Cheratite da *Acanthamoeba*, Lenti a contatto, Microscopia confocale in vivo (IVCM), Polymerase chain reaction (PCR), PHMB, Infiltrato ad anello, Cheratoneurite radiale.

Introduzione

La cheratite da *Acanthamoeba* (AK) rappresenta una vera e propria sfida per la comunità oftalmologica [1]. Questo protozoo ubiquitario è presente in ambienti naturali e antropici come acqua dolce, suolo e persino sistemi idrici domestici. [2,3].

Sebbene la sua incidenza sia relativamente bassa rispetto ad altre infezioni corneali, l'importanza clinica è elevata, perché la diagnosi spesso tardiva e la sua capacità di sopravvivere anche in condizioni estreme adattandosi a diversi habitat, rendono la gestione complessa e la prognosi spesso meno favorevole [4].



Figura 1 - Cheratite da Acanthamoeba. L'immagine mostra l'infiltrato ad anello circumferenziale ("ring infiltrate") indicante un quadro già avanzato di Cheratite da Acanthamoeba.

Negli ultimi decenni, l'aumento globale dell'uso di lenti a contatto ha modificato il panorama epidemiologico della AK, rendendo questa infezione una minaccia concreta per milioni di persone, spesso giovani e attive [5,6].

La letteratura internazionale documenta una crescita costante dei casi, con proiezioni che indicano un ulteriore incremento nei prossimi decenni, in assenza di efficaci strategie preventive e di una diffusa educazione sanitaria. Oltre ai dati epidemiologici, la AK solleva questioni profonde di salute pubblica: la sua insorgenza può segnare un punto di svolta nella vita di chi ne è colpito, con ripercussioni psicologiche, sociali ed economiche che vanno ben oltre la dimensione clinica oftalmica [2,5].

In questo contesto, la ricerca e la divulgazione scientifica assumono un ruolo fondamentale nel promuovere consapevolezza e prevenzione [5].

Per l'oculista diventa quindi fondamentale mantenere un elevato livello di sospetto nei casi di cheratite atipica, al fine di avviare precocemente accertamenti mirati e terapia adeguata, prima che si instaurino danni irreversibili.

Clinica

Dal punto di vista clinico, la AK si presenta inizialmente con segni spesso poco specifici: dolore oculare intenso, fotofobia, lacrimazione, iperemia. Ciò che deve attirare l'attenzione è tipicamente la discordanza tra l'entità del dolore riferito dal paziente e i reperti obiettivi relativamente modesti nella fase epiteliale [2,7]: il dolore è spesso sproporzionato rispetto alla clinica (fenomeno attribuito all'invasione delle terminazioni nervose corneali da parte dell'ameba) [7-9].

Non è, però, infrequente osservare manifestazioni

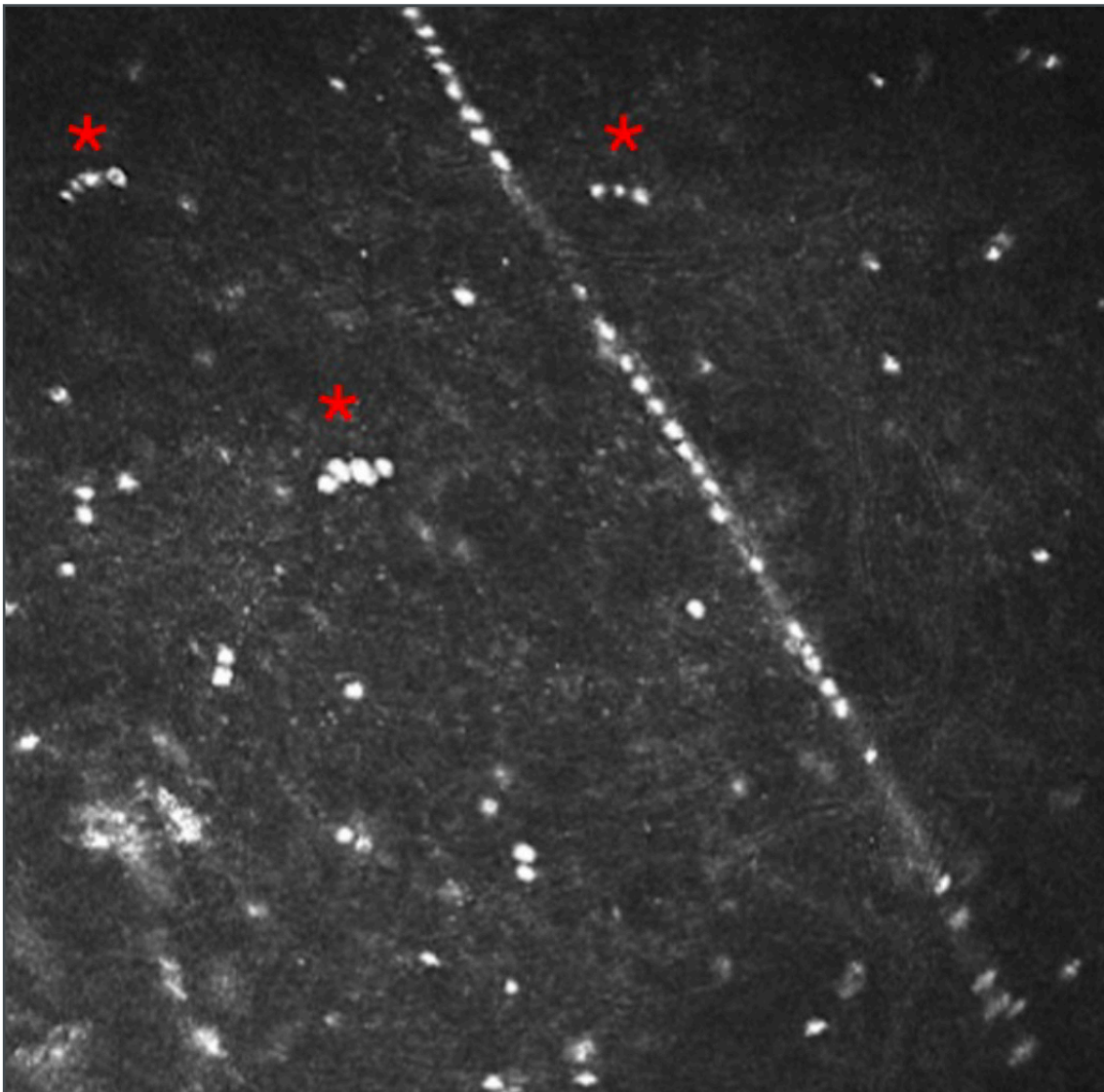


Figura 2 - Cisti da *Acanthamoeba* alla microscopia confocale (IVCM). L'immagine mostra la presenza di lesioni rotondegianti iper-reflettenti in replicazione. Al centro una lunga catena replicativa; attorno numerose cisti disposte a grappolo, triplete (asterischi) e a "a cielo stellato" che indicano infezione attiva.

iniziali di AK prive del tipico dolore; talvolta viene riportato un semplice fastidio o dolore moderato. Tuttavia, questo non deve portare ad escludere la possibile diagnosi di AK senza aver fatto gli adeguati accertamenti.

Inizialmente si possono osservare micro-epiteliopatie puntate, depositi subepiteliali, talvolta pseudodendriti che possono essere scambiate per cheratite erpetica. A tal proposito, il suggerimento è di prendere sempre in considerazione una diagnosi di AK in un quadro di "cheratite erpetica" non responsiva all'antivirale.

Con la progressione dell'infezione, l'agente invade lo stroma e può dare origine a un infiltrato ad anello circolare ("ring infiltrate") e a una perineurite corneale ("radial keratoneuritis"), con lesioni radiali lungo i nervi corneali: quest'ultimo segno, se presente, è molto suggestivo di AK [10]. Nei casi più avanzati, si assiste a infiltrati multifocali stromali, ipopion e, nei casi più gravi, a progressivo assottigliamento corneale e rischio di perforazione. Data la natura spesso mimetica, il ritardo diagnostico è frequente [11].

Il fattore di rischio predominante è l'uso di lenti a contatto, soprattutto in soggetti giovani, con una correlazione significativa tra l'insorgenza della patologia e l'esposizione delle lenti a contatto ad acqua non sterile (docce, piscine, rubinetto) [7,8,12]. La letteratura sottolinea come la maggior parte dei casi si verifichi in portatori di lenti a contatto, con una percentuale che supera il 90% nei principali studi epidemiologici [5,12].

Diagnosi: LAF, IVCM e PCR

Nella pratica quotidiana, la lampada a fessura (LAF) resta il primo strumento: consente di valutare la progressione delle lesioni dall'epitelio allo stroma, identificare infiltrati radiali, depositi subepiteliali e il caratteristico anello stromale. Tuttavia, la presentazione clinica può essere mimetica e facilmente confusa con altre cheratiti, rendendo fondamentale il sospetto clinico soprattutto nei portatori di lenti a contatto con storia di esposizione ad acqua non sterile [2,7,8]. La microscopia confocale in vivo (IVCM) si è affermata come lo strumento più sensibile per la diagnosi rapida di AK, permettendo la visualizzazione diretta di cisti (doppia parete, cluster, signet ring, target sign) e trofozoiti, con una sensibilità superiore al 90% nelle casistiche recenti [14]. L'IVCM consente una diagnosi rapida e non invasiva già alla prima visita, riducendo drasticamente i tempi di attesa rispetto alla coltura e migliorando gli esiti visivi [15]. La presenza di immagini target, cluster di cisti e trofozoiti è altamente specifica e, se riconosciuta, può orientare immediatamente la gestione clinica [14]. Tuttavia, la disponibilità di IVCM non è universale, ha una lunga learning curve e la sua interpretazione richiede esperienza e formazione specifica [2,16].

La polymerase chain reaction (PCR) su scraping corneale rappresenta un ulteriore pilastro diagnostico, uno dei test molecolari più affidabili

per confermare la presenza dell'agente con sensibilità e specificità elevate e tempi di risposta rapidi [16,17, [18]. La PCR è particolarmente utile nei casi dubbi o quando la microscopia confocale non è disponibile, per confermare la diagnosi microbiologica [16].

La diagnosi di AK, quindi, si fonda su un approccio multimodale: la valutazione clinica attenta, supportata da IVCM e PCR, consente di superare le difficoltà legate alla presentazione aspecifica e di avviare tempestivamente la terapia. Il sospetto precoce è però la chiave su cui bisogna puntare per cambiare la storia clinica di questa infezione invalidante. L'oculista deve mantenere un alto livello di attenzione nei casi di cheratite atipica, soprattutto in giovani portatori di lenti a contatto, ponendo sempre la domanda: "Sto pensando anche all' Acanthamoeba?" [7,14,19].

Trattamento

Il trattamento della AK rappresenta una vera sfida per l'oculista, sia per la difficoltà di eradicare le forme cistiche dell'amœba, sia per la durata prolungata della terapia e la necessità di monitoraggio attento. Le linee guida indicate dalla letteratura prevedono l'uso topico di biguanidi (come polihexanide, PHMB, o clorexidina) agenti antimicrobici con proprietà cisticide e le diamidine (farmaco di supporto, associato spesso al PHMB, non efficace da solo nell'eliminare le cisti da Acanthamoeba). Studi randomizzati e di coorte mostrano che la monoterapia con PHMB 0,02–0,08% è efficace quanto la combinazione PHMB+diamidina, con tassi di guarigione medica superiori all'86% e buoni profili di sicurezza [21,22]. Ad oggi il PHMB è disponibile alla sola concentrazione 0.08%. Data la persistenza potenziale del parassita nelle cisti e il rischio di recidiva, la durata del trattamento può estendersi per mesi e la sospensione deve essere supportata dalla assenza di cisti all'IVCM. [4]. La

gestione oculistica umana richiede di informare il paziente sulla necessità di aderenza rigorosa al trattamento, sulla possibilità di effetti collaterali locali (bruciore, irritazione) e sull'importanza di monitoraggi frequenti. L'impatto psicologico e sociale della terapia prolungata, spesso associata a dolore e riduzione visiva, deve essere affrontato con empatia e supporto multidisciplinare. È inoltre descritto il debridement epiteliale iniziale per migliorare la penetrazione del farmaco.

Nei casi refrattari o avanzati, si possono considerare opzioni aggiuntive: voriconazolo topico o sistemico come terapia adiuvante, miltefosina (approvata dalla FDA per altre indicazioni, ma con evidenze emergenti in AK), e benzalkonio cloruro per il suo effetto anti-amebico [23-25]. Tuttavia, l'efficacia di questi agenti è inferiore

rispetto ai biguanidi e diamidine, hanno una elevata tossicità e il loro uso va riservato a casi selezionati ed avanzati [26].

L'uso dei corticosteroidi topici è controverso: generalmente si sconsiglia nelle prime fasi dell'infezione fino a quando non vi sia chiara stabilizzazione del quadro infettivo; possono essere considerati solo sotto stretta sorveglianza in un secondo momento per controllare l'infiammazione e ridurre la fibrosi, ma con cautela [20,23]. Infine, nei casi avanzati con assottigliamento corneale, o non responsivi, può rendersi necessaria una cheratoplastica (preferibilmente lamellare profonda; sarebbe da evitare una cheratoplastica perforante per il rischio di diffusione intraoculare dell'infezione). A scopo ottico, il timing dell'intervento chirurgico è da eseguire quando l'infezione è ben controllata [27,28].

REFERENCES

1. Aiello F, Gallo Afflitto G, Ceccarelli F, Turco MV, Han Y, Amescua G, Dart JK, Nucci C. Perspectives on the Incidence of Acanthamoeba Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2025 Feb;132(2):206-218. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.08.003. Epub 2024 Aug 9. PMID: 39127408.
2. Petrillo F, Tortori A, Vallino V, Galdiero M, Fea AM, De Sanctis U, Reibaldi M. Understanding Acanthamoeba Keratitis: An In-Depth Review of a Sight-Threatening Eye Infection. *Microorganisms*. 2024 Apr 9;12(4):758. doi: 10.3390/microorganisms12040758. PMID: 38674702; PMCID: PMC11052265.
3. Niederkorn JY. The biology of Acanthamoeba keratitis. *Exp Eye Res*. 2021 Jan;202:108365. doi: 10.1016/j.exer.2020.108365. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33221372; PMCID: PMC7856181.
4. Garg D, Daigavane S. A Comprehensive Review on Acanthamoeba Keratitis: An Overview of Epidemiology, Risk Factors, and Therapeutic Strategies. *Cureus*. 2024 Aug 26;16(8):e67803. doi: 10.7759/cureus.67803. PMID: 39328676; PMCID: PMC11424229.
5. Randag AC, van Rooij J, van Goor AT, Verkerk S, Wisse RPL, Saelens IEY, Stoutenbeek R, van Dooren BTH, Cheng YYY, Eggink CA. The rising incidence of Acanthamoeba keratitis: A 7-year nationwide survey and clinical assessment of risk factors and functional outcomes. *PLoS One*. 2019 Sep 6;14(9):e0222092. doi: 10.1371/journal.pone.0222092. PMID: 31491000; PMCID: PMC6731013
6. Carnt N, Minassian DC, Dart JKG. Acanthamoeba Keratitis Risk Factors for Daily Wear Contact Lens Users: A Case-Control Study. *Ophthalmology*. 2023 Jan;130(1):48-55. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.08.002. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35952937.
7. List W, Glatz W, Riedl R, Mossboeck G, Steinwender G, Wedrich A. Evaluation of Acanthamoeba keratitis cases in a tertiary medical care centre over 21 years. *Sci Rep*. 2021 Jan 13;11(1):1036. doi: 10.1038/s41598-020-80222-3. PMID: 33441799; PMCID: PMC7806847.
8. Alreshidi SQ, Vargas JM, Ahmad K, Allothman AY, Albalawi ED, Almulhim A, Alenezi SH, AlBalawi HB, Alali NM, Hashem F, Aljindan M. Differentiation of acanthamoeba keratitis from other non-acanthamoeba keratitis: Risk factors and clinical features. *PLoS One*. 2024 Mar 12;19(3):e0299492. doi: 10.1371/journal.pone.0299492. PMID: 38470877; PMCID: PMC10931457.
9. Mascarenhas J, Lalitha P, Prajna NV, Srinivasan M, Das M, D'Silva SS, Oldenburg CE, Borkar DS, Esterberg EJ, Lietman TM, Keenan JD. Acanthamoeba, fungal, and bacterial keratitis: a comparison of risk factors and clinical features. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jan;157(1):56-62. doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.032. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24200232; PMCID: PMC3865075.

10. Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on *Acanthamoeba keratitis*: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite*. 2015;22:10. doi: 10.1051/parasite/2015010. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25687209; PMCID: PMC4330640.
11. Raghavan A, Rammohan R. *Acanthamoeba keratitis* - A review. *Indian J Ophthalmol*. 2024 Apr 1;72(4):473-482. doi: 10.4103/IJO.IJO_2627_23. Epub 2024 Mar 8. PMID: 38454853; PMCID: PMC11149514.
12. Arun K, Naderi K, Hoffman J, Koay SY. *Acanthamoeba Keratitis: Analysis of Risk Factors, Diagnostic Modalities, and Clinical Outcomes at a Tertiary Referral Ophthalmic Unit*. *Cornea*. 2025 Sep 29. doi: 10.1097/ICO.0000000000004006. Epub ahead of print. PMID: 41041940.
13. Varacalli G, Di Zazzo A, Mori T, Dohlman TH, Spelta S, Coassin M, Bonini S. *Challenges in Acanthamoeba Keratitis: A Review*. *J Clin Med*. 2021 Mar 1;10(5):942. doi: 10.3390/jcm10050942. PMID: 33804353; PMCID: PMC7957573.
14. Curro-Tafili K, Verbraak FD, de Vries R, van Nispen RMA, Ghyczy EAE. *Diagnosing and monitoring the characteristics of Acanthamoeba keratitis using slit scanning and laser scanning in vivo confocal microscopy*. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2024 Jan;44(1):131-152. doi: 10.1111/opo.13238. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37916883.
15. Lee HJ, Alipour F, Cruzat A, Posarelli M, Zheng L, Hamrah P. *Utility of In Vivo Confocal Microscopy in Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis: A Comparison of Patient Outcomes*. *Cornea*. 2023 Feb 1;42(2):135-140. doi: 10.1097/ICO.00000000000003184. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36582032; PMCID: PMC9811484.
16. Goh JWY, Harrison R, Hau S, Alexander CL, Tole DM, Avadhanam VS. *Comparison of In Vivo Confocal Microscopy, PCR and Culture of Corneal Scrapes in the Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis*. *Cornea*. 2018 Apr;37(4):480-485. doi: 10.1097/ICO.0000000000001497. PMID: 29256983.
17. Bao M, Bao H, Wang S, Zhou H. *The pathogenesis, risk factors, diagnosis and treatment of Acanthamoeba keratitis*. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Jul 24;12:1559224. doi: 10.3389/fmed.2025.1559224. PMID: 40776920; PMCID: PMC12328393.
18. Roth M, Balasiu A, Daas L, Holtmann C, Servera A, Walckling M, MacKenzie CR, Fuchsluger TA, Geerling G. *Impact of implementation of polymerase chain reaction on diagnosis, treatment, and clinical course of Acanthamoeba keratitis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Jul;261(7):1951-1959. doi: 10.1007/s00417-023-05993-7. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36795161; PMCID: PMC10271891.
19. Azzopardi M, Chong YJ, Ng B, Recchioni A, Logeswaran A, Ting DSJ. *Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis: Past, Present and Future*. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 11;13(16):2655. doi: 10.3390/diagnostics13162655. PMID: 37627913; PMCID: PMC10453105
20. Büchele MLC, Nunes BF, Filippin-Monteiro FB, Caumo KS. *Diagnosis and treatment of Acanthamoeba Keratitis: A scoping review demonstrating unfavorable outcomes*. *Cont Lens Anterior Eye*. 2023 Aug;46(4):101844. doi: 10.1016/j.clae.2023.101844. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37117130.
21. Dart JKG, Papa V, Rama P, Knutsson KA, Ahmad S, Hau S, Sanchez S, Franch A, Birattari F, Leon P, Fasolo A, Kominek EM, Jadczyk-Sorek K, Carley F, Hossain P, Minassian DC. *The Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis (ODAK) Trial: PHMB 0.08% (Polihexanide) and Placebo versus PHMB 0.02% and Propamidine 0.1*. *Ophthalmology*. 2024 Mar;131(3):277-287. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.09.031. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37802392.
22. Papa V, Rama P, Radford C, Minassian DC, Dart JKG. *Acanthamoeba keratitis therapy: time to cure and visual outcome analysis for different antiamebic therapies in 227 cases*. *Br J Ophthalmol*. 2020 Apr;104(4):575-581. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314485. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31401556.
23. Kaufman AR, Tu EY. *Advances in the management of Acanthamoeba keratitis: A review of the literature and synthesized algorithmic approach*. *Ocul Surf*. 2022 Jul;25:26-36. doi: 10.1016/j.jtos.2022.04.003. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35462076.
24. Sunada A, Kimura K, Nishi I, Toyokawa M, Ueda A, Sakata T, Suzuki T, Inoue Y, Ohashi Y, Asari S, Iwatani Y. *In vitro evaluations of topical agents to treat Acanthamoeba keratitis*. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):2059-65. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.013. Epub 2014 May 29. PMID: 24880905.
25. Megha K, Sharma M, Sharma C, Gupta A, Sehgal R, Khurana S. *Evaluation of in vitro activity of five antimicrobial agents on Acanthamoeba isolates and their toxicity on human corneal epithelium*. *Eye (Lond)*. 2022 Oct;36(10):1911-1917. doi: 10.1038/s41433-021-01768-8. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34548636; PMCID: PMC9500015.
26. Shing B, Balen M, McKerrow JH, Debnath A. *Acanthamoeba Keratitis: an update on amebicidal and cysticidal drug screening methodologies and potential treatment with azole drugs*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Nov;19(11):1427-1441. doi: 10.1080/14787210.2021.1924673. Epub 2021 May 19. PMID: 33929276; PMCID: PMC8551003.
27. Alkharashi M, Lindsley K, Law HA, Sikder S. *Medical interventions for acanthamoeba keratitis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 24;2015(2):CD010792. doi: 10.1002/14651858.CD010792.pub2. PMID: 25710134; PMCID: PMC4730543.
28. Marques-Couto P, Monteiro M, Ferreira AM, Pinheiro-Costa J, Vilares-Morgado R. *Acanthamoeba Keratitis Management and Prognostic Factors: A Systematic Review*. *J Clin Med*. 2025 Apr 7;14(7):2528. doi: 10.3390/jcm14072528. PMID: 40217976; PMCID: PMC11989993.



Umberto Camellin^{1,2}, Gianluigi Latino¹, Giuseppe Righetti², Federico Merlin², Massimo Camellin¹

¹ Sekal Microchirurgia Rovigo

² UOC Oftalmologia, Ospedale Di Legnago



Analisi pupillometrica e suo ruolo nell'impianto di lenti intraoculari fache da camera posteriore

Abstract

Scopo: Valutare la variazione del diametro pupillare mesopico distinguendo tra pupilla di entrata (Pin, topografica) e pupilla d'uscita (Pout, reale) prima e a 12 mesi dall'impianto di ICL da camera posteriore, al fine di determinare se la modifica anatomica del segmento anteriore influenzi la dimensione pupillare effettiva.

Metodi: Studio retrospettivo di coorte su 131 occhi di 131 pazienti sottoposti a impianto primario di ICL modello VTICMO. Sono stati raccolti SimK, ACD pre- e post-operatoria e pupilla mesopica di entrata pre e postop mediante AS-OCT MS-39. La pupilla reale (Pout) è stata stimata applicando un modello paraassiale derivato dall'approccio geometrico di Bennett e Rabbett, adattato all'occhio facho con ICL.

Risultati: L'ACD si è ridotta significativamente da 3.696 ± 0.270 mm a 3.016 ± 0.261 mm ($\Delta -0.679 \pm 0.277$ mm; $p < .0001$). La pupilla di entrata non ha mostrato variazioni significative (3.698 ± 0.729 mm vs 3.619 ± 0.591 mm; $p = 0.139$). Analogamente, la pupilla reale è risultata sovrapponibile tra pre- e post-operatorio (3.243 ± 0.634 mm vs 3.255 ± 0.524 mm; $p = 0.802$), con elevata correlazione lineare ($R^2 = 0.9599$) e assenza di bias clinicamente rilevante all'analisi di Bland-Altman. L'ingrandimento pupillare si è ridotto dal 14% all'11% ($\Delta -2.9\%$; $p < .0001$), variazione statisticamente significativa ma clinicamente trascurabile.

Conclusioni: L'impianto di ICL determina una riduzione significativa dell'ACD e dell'ingrandimento pupillare apparente, senza modificare la dimensione reale della pupilla mesopica a 12 mesi. Il confronto diretto della sola pupilla topografica introduce un bias legato alla variazione dell'ingrandimento. La pupilla reale preoperatoria rappresenta il parametro clinicamente rilevante per la pianificazione refrattiva e per la selezione della zona ottica dell'ICL.

Keywords: ICL, pupillometria, ottica, disfotopsie, glare, halo.

Introduzione

La pupillometria consente di misurare il diametro pupillare a partire dall'immagine proiettata sul piano corneale, definita pupilla di entrata o pupilla topografica, in differenti condizioni di illuminazione (Figura 1). In ambito della chirurgia refrattiva corneale, la valutazione della pupilla in condizioni mesopiche e scotopiche riveste un ruolo fondamentale sia per la determinazione delle dimensioni sia per l'analisi della posizione

rispetto all'asse visivo (offset pupillare). [1-4]

È noto che un diametro pupillare scotopico ampio può associarsi a una riduzione della sensibilità al contrasto, secondaria all'aumento delle aberrazioni di ordine superiore (HOAs) [5], oltre a rappresentare un fattore di rischio per disfotopsie positive nei pazienti pseudofachici [6,7]. All'opposto, una pupilla di piccolo diametro incrementa la profondità di campo; tuttavia, quando eccessivamente ridotta, può favorire

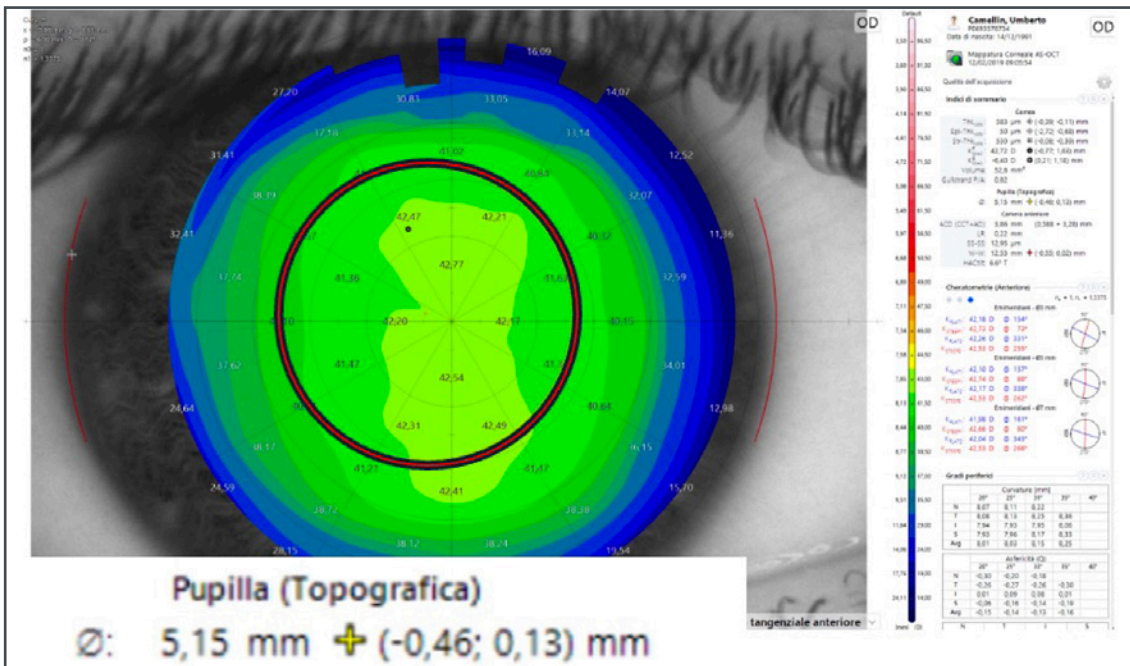


Figura 1 - Topografia tangenziale con AS-OCT MS39 AL. La pupillometria ottenuta è la pupilla immagine (Pin, Pupilla d'entrata) ed è la proiezione ingrandita della pupilla sul piano irideo (Pout, Pupilla d'uscita). L'ingrandimento è legato all'ACD e alla curvatura corneale: più aumentano queste variabili, maggiore sarà l'ingrandimento (M).

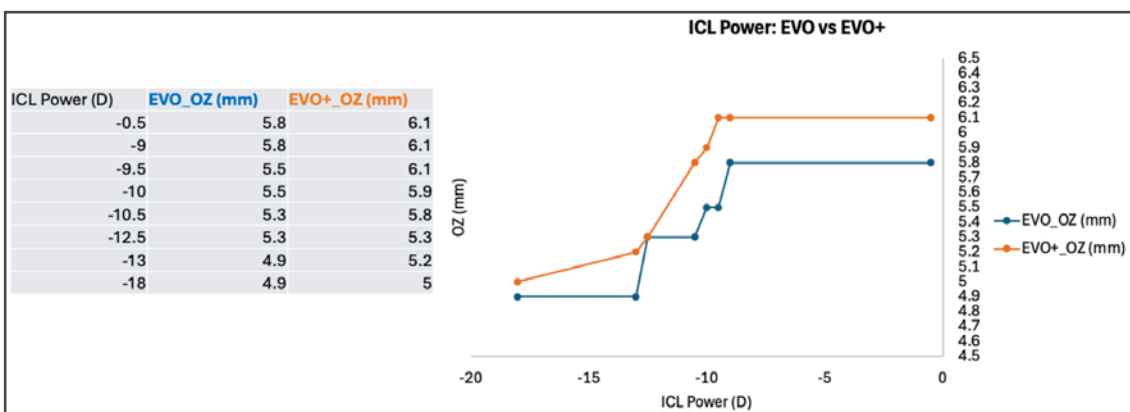


Figura 2 - EVO vs EVO+. A sinistra Tabella comparativa tra le zone ottiche delle lenti ICL EVO (V(T)ICM0) e ICL EVO+ (V(T)ICM5). Le zone ottiche di queste lenti si riducono all'aumentare del modulo del potere. A destra grafico comparativo tra EVO ed EVO+. [13,14]

fenomeni diffrattivi dovuti all'interazione dei raggi luminosi con il margine pupillare. Nella pratica clinica corrente, la pupillometria preoperatoria viene comunemente eseguita per valutare l'idoneità del paziente all'impianto di una Intraocular Collamer Lens (ICL). Tuttavia, tale valutazione non dovrebbe essere considerata un parametro statico o isolato. È ampiamente documentato, infatti, che la pupilla possa risultare decentrata

rispetto all'asse visivo e che tale offset pupillare vari in funzione delle condizioni luminose ambientali. [8] A ciò si aggiunge la possibile presenza di un decentramento della ICL dopo il posizionamento nel solco ciliare, introducendo ulteriori variabili nella relazione tra asse ottico, asse visivo e centro pupillare. In particolare, numerosi studi hanno evidenziato come un'ampia pupilla mesopica sia associata a un incremento

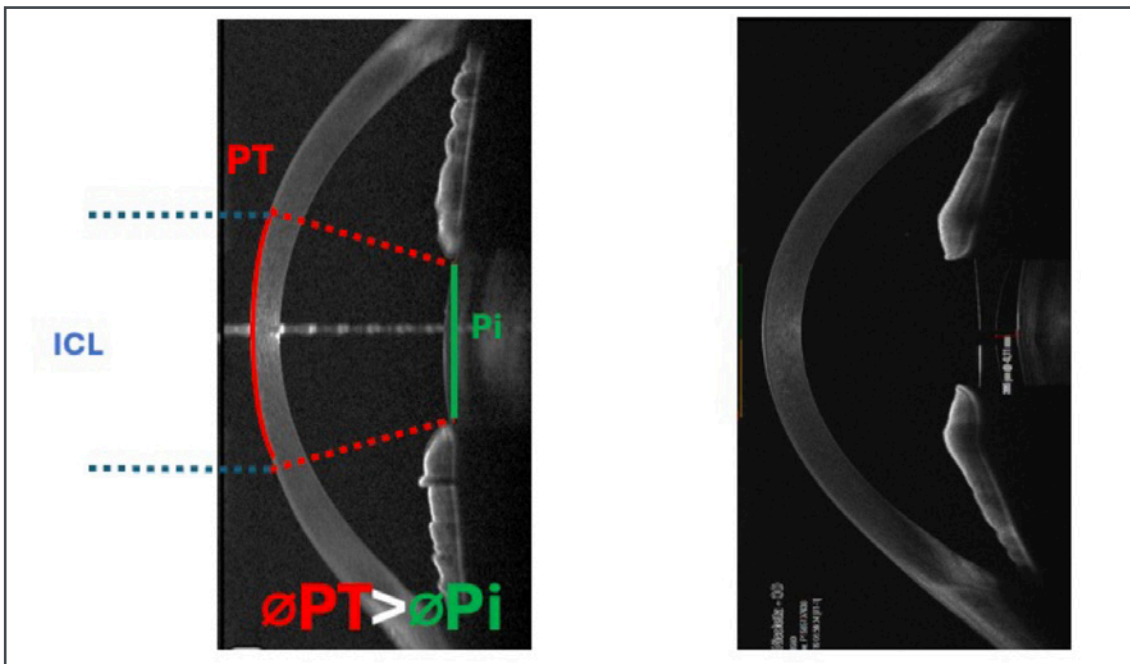


Figura 3. Pupilla topografica (Pin) vs Pupilla reale (Pout).
 A sinistra, è raffigurata in rosso l'ingrandimento della pupilla preoperatoria. Infatti, la pupilla topografica (PT, pupilla d'entrata [Pin]) è il risultato dell'ingrandimento della pupilla reale (PI, sul piano irideo [Pout]) raffigurata in verde.
 A destra è raffigurato un caso clinico post impianto di lente fachica ICL. Si noti come la posizione del piano irideo cambi spostandosi più anteriormente per via del vaulting e dunque l'ingrandimento della pupilla immagine tende a ridursi.

delle aberrazioni di ordine superiore e a un maggiore rischio di fenomeni foci notturni dopo impianto di ICL, quali glare e halo. [9] Inoltre, pupille superiori a 5.5–6 mm sono state correlate a un peggioramento della qualità visiva soggettiva, specialmente quando il diametro ottico della lente risulta inferiore alla dimensione pupillare in condizioni mesopiche. [10] L'introduzione dei modelli con diametro ottico ampliato (EVO+) ha contribuito a ridurre l'incidenza di disturbi visivi notturni, mantenendo stabilità e sicurezza anatomica sovrapponibili alle versioni precedenti (Figura 2). [11,12] Tuttavia, la maggior parte delle valutazioni cliniche si basa sulla misurazione della pupilla di entrata, ossia l'immagine pupillare rilevata sul piano corneale, mentre la pupilla reale sul piano irideo (pupilla di uscita) può differire per effetto dell'ingrandimento indotto dal sistema ottico anteriore (Figura 3). È noto, infatti, che la profondità della camera anteriore (ACD) e la curvatura corneale (K) influenzano

in modo positivo l'ingrandimento pupillare: al crescere di ACD e K aumenta l'ingrandimento (M). Alla luce di tali considerazioni, risulta rilevante distinguere tra pupilla di entrata e pupilla reale e verificare se l'impianto di ICL determini modificazioni significative del diametro pupillare effettivo.

Lo scopo del presente studio, presentato come comunicazione libera al 1° Congresso SISO-AIMO (Roma 2025), è stato analizzare la dimensione della pupilla di entrata (Pin, topografica) e della pupilla d'uscita (Pout, sul piano irideo) prima e a 12 mesi dall'impianto di ICL, al fine di valutare l'eventuale impatto dell'intervento sulla dinamica pupillare reale.

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo di coorte presso Sekal Microchirurgia, Rovigo (Italia), con l'obiettivo di valutare il diametro pupillare mesopico di entrata e di uscita prima e a 12 mesi

dall'impianto di ICL modello VTICMO in occhi fuchici. Sono stati inclusi 131 occhi vergini di 131 pazienti (72 femmine, 59 maschi) sottoposti a impianto primario di ICL. Per quanto concerne la dimensione della lente impiantata, in 24 casi è stata utilizzata una ICL da 12.6 mm, in 81 casi una ICL da 13.2 mm e in 26 casi una ICL da 13.7 mm. Per evitare possibili bias legati alla correlazione inter-oculare, è stato considerato un solo occhio per paziente. Sono stati esclusi soggetti con precedente chirurgia oculare o con dati di follow-up incompleti a 12 mesi. Tutte le valutazioni pre-operatorie e post-operatorie sono state eseguite utilizzando l'AS-OCT MS-39 (CSO, Firenze, Italia). I parametri raccolti includevano la cheratometria simulata (SimK), la profondità della camera anteriore (ACD) pre- e post-operatoria e il diametro pupillare mesopico di entrata misurato topograficamente pre e post-operatorio. Il diametro pupillare mesopico di uscita, inteso come diametro reale della pupilla al piano irideo, è stato stimato sia in fase pre-operatoria sia a 12 mesi post-operatori mediante una versione modificata della formula di Bennett e Rabbett [15]. Tale modello è stato adattato agli occhi fuchici con impianto di ICL. L'outcome primario dello studio era rappresentato dalla variazione del diametro pupillare mesopico di entrata e di uscita a 12 mesi dall'impianto. È stata inoltre analizzata la relazione tra parametri raccolti e le eventuali modificazioni della dinamica pupillare nel postoperatorio.

Calcolo della pupilla mesopica di uscita

Il diametro pupillare mesopico di uscita (Pout), inteso come diametro reale della pupilla al piano irideo, è stato stimato a partire dal diametro pupillare di entrata (Pin) mediante un modello di ingrandimento secondo l'ottica parassiale derivato dall'approccio geometrico di Bennett e Rabbett.

Il modello si basa sulla relazione (Formola 1):

$$P_{out} \text{ (mm)} = P_{in} \text{ (mm)} / M$$

dove il fattore di ingrandimento M è definito come:

$$M = L / L'$$

Ne consegue:

$$P_{out} = P_{in} * (L' / L), \text{ dove:}$$

- $L' = K + L$
- $L = (1.3319 * 1000) / (-ACD \text{ [pre o post]})$
- $K = 0.0157 * k^3 - 2.0435 * k^2 + 89.591 * k - 1278.8$

In particolare:

- 1.3319 rappresenta l'indice di rifrazione corneale fittizio secondo il metodo di M. Camellin; [16]
- ACD è la profondità della camera anteriore (espressa in millimetri), utilizzando alternativamente il valore preoperatorio o postoperatorio a seconda del tempo di analisi; il segno negativo riflette la convenzione vergente del modello ottico geometrico.
- Il parametro K rappresenta la stima del Potere Pupillare Medio a 6 mm (PPM a 6 mm) ed è stato ottenuto tramite una formula di regressione su dataset personale. Questo permette una maggior precisione in caso di pupille di diametro maggiore di 3 mm.
- k è il SimK medio, calcolato come $(k1+k2)/2$.

La struttura dell'equazione consente l'applicazione sia ai dati preoperatori sia a quelli postoperatori, semplicemente sostituendo il valore di ACD corrispondente (pre-ICL o post-ICL). Nel calcolo postoperatorio, la variazione dell'ACD incorpora indirettamente l'effetto del vaulting indotto dall'ICL, consentendo di modellizzare l'impatto della modifica anatomica sull'ingrandimento pupillare apparente. Questo approccio

Tabella 1 - Dati preoperatori raccolti. SimKavg, ACD, Pin ottenuti con MS-39. Pout è stata stimata utilizzando la formula 1. Da quest'ultima variabile è stato possibile calcolare l'ingrandimento pupillare pre e postoperatorio. *t-student dati appaiati 2 code ** test dei ranghi con segno di Wilcoxon

N=131	Media ± DS (PRE)	Media ± DS (POST)	Δ Post-Pre media ± DS	IC 95% (Δ)	p-value
SimK (D)	43.82 ± 1.57		N/A	N/A	N/A
ACD (mm)	3.696 ± 0.270	3.016 ± 0.261	-0.679 ± 0.277	[-0.727, -0.632]	< 0.0001**
Pin (Pupilla entrata (mm)) - misurata	3.698 ± 0.729	3.619 ± 0.591	-0.080 ± 0.614	[-0.185, 0.025]	0.139*
Pout (Pupilla d'uscita (mm)) - calcolata	3.243 ± 0.634	3.255 ± 0.524	+0.012 ± 0.541	[-0.081, 0.105]	0.802*
M - Ingrandimento pupillare	0.140 ± 0.014	0.111 ± 0.011	-0.029 ± 0.012	[-0.031, -0.027]	< 0.0001*

permette di distinguere rigorosamente la pupilla di entrata, misurata topograficamente, dalla pupilla di uscita reale sul piano irideo, correggendo l'effetto ottico del sistema anteriore e fornendo una stima più accurata della dimensione pupillare effettiva.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando test per campioni appaiati, trattandosi di confronti intra-soggetto tra misurazioni pre- e post-operatorie. La normalità della distribuzione delle variabili è stata preliminarmente verificata mediante test di Shapiro-Wilk. In caso di distribuzione normale, le differenze sono state analizzate con t-test di Student a due code per dati appaiati; qualora l'assunzione di normalità non fosse soddisfatta, è stato applicato il test non parametrico dei ranghi con segno di Wilcoxon per campioni appaiati. Il livello di significatività statistica è stato fissato a $p < .05$.

Risultati

Sono stati analizzati 131 occhi di 131 pazienti con follow-up completo a 12 mesi. I principali parametri pre- e post-operatori sono riportati in Tabella 1. La cheratometria media preoperatoria (SimK) è risultata pari a 43.82 ± 1.57 D. La profondità della camera anteriore (ACD) è passata da 3.696 ± 0.270 mm nel preoperatorio a 3.016 ± 0.261 mm nel postoperatorio, con una variazione media (Δ post-pre) di -0.679 ± 0.277 mm (IC 95%: -0.727; -0.632; $p < .0001$).

Il diametro pupillare mesopico di entrata (Pin), misurato topograficamente, è risultato pari a 3.698 ± 0.729 mm nel preoperatorio e 3.619 ± 0.591 mm nel postoperatorio, con una variazione media di -0.080 ± 0.614 mm (IC 95%: -0.185; 0.025; $p = 0.139$). Il diametro pupillare mesopico reale al piano irideo (Pout), calcolato mediante il modello ottico descritto, è stato 3.243 ± 0.634 mm nel preoperatorio e 3.255 ± 0.524 mm nel postoperatorio, con una variazione media

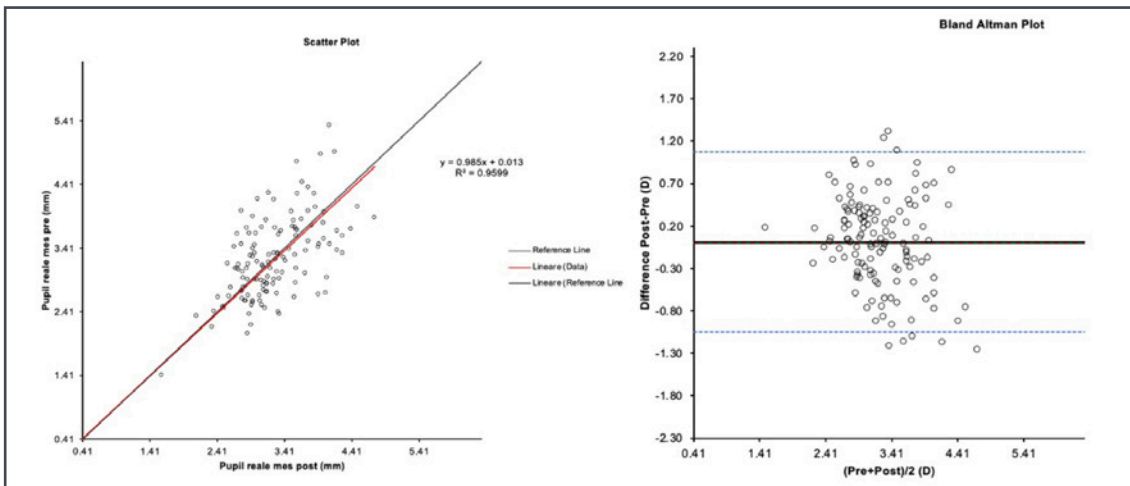


Figura 4 - A sinistra Scatter plot con regressione lineare tra pupilla mesopica reale pre-operatoria e post-operatoria (mm). Il grafico mostra una forte correlazione lineare tra le due misurazioni ($y = 0.985x + 0.013$; $R^2 = 0.9599$), con distribuzione dei punti prossima alla linea rossa ($y = x$), indicativa di elevata concordanza tra i valori pre e post a 12 mesi. La retta di regressione osservata risulta quasi sovrapponibile alla linea di riferimento, suggerendo variazioni minime e non significative del diametro pupillare reale tra pre e postoperatorio.

A destra grafico di Bland-Altman per la valutazione dell'accordo tra pupilla mesopica reale pre- e post-operatoria (mm). L'asse delle ascisse riporta la media delle due misurazioni ($(Pre+Post)/2$), mentre l'asse delle ordinate rappresenta la differenza Post-Pre (mm). La linea centrale indica la differenza media (bias), prossima allo zero, evidenziando assenza di bias sistematico clinicamente rilevante. Le linee tratteggiate rappresentano i limiti di concordanza (± 1.96 DS). La distribuzione casuale dei punti attorno allo zero, senza pattern proporzionali evidenti, conferma una buona stabilità del diametro pupillare reale a 12 mesi dall'impianto.

di $+0.012 \pm 0.541$ mm (IC 95%: -0.081 ; 0.105 ; $p = 0.802$).

Lo scatter plot con regressione lineare tra Pout pre- e post-operatoria ha evidenziato una correlazione lineare ($R^2 = 0.9599$, $p < .05$). L'analisi di Bland-Altman ha mostrato una differenza media (bias) prossima allo zero, con limiti di concordanza definiti da ± 1.96 DS e distribuzione dei punti attorno alla linea centrale (Figura 4). L'ingrandimento pupillare (M) è risultato pari a 0.140 ± 0.014 (14%) nel preoperatorio e 0.111 ± 0.011 (11%) nel postoperatorio, con una variazione media di -0.029 ± 0.012 (IC 95%: -0.031 ; -0.027 ; $p < 0.0001$) (Figura 5).

L'analisi bivariata tra la variazione del diametro pupillare reale (Δ Pout post-pre) e le variabili continue e categoriche (Sesso, età, diametro ICL, SimK, ACD pre e post, variazione di ACD) non ha evidenziato correlazioni statisticamente significative né modelli predittivi associati alla variazione di Pout.

Discussione

Il presente studio ha valutato il comportamento della pupilla mesopica distinguendo tra pupilla di entrata (topografica) e pupilla reale al piano irideo in una coorte di 131 occhi sottoposti a impianto di ICL con follow-up a 12 mesi. Alla luce dei risultati ottenuti, il dato centrale emerso è la stabilità del diametro pupillare reale nel tempo, nonostante la significativa riduzione della profondità della camera anteriore e la variazione dell'ingrandimento pupillare conseguente allo spostamento anteriore del piano irideo.

Dal punto di vista ottico, l'impianto della ICL determina una modificazione geometrica del segmento anteriore, con riduzione dell'ACD e conseguente variazione del fattore di ingrandimento. Nel nostro campione l'ingrandimento pupillare si è ridotto mediamente del 2.9%, in linea con i principi dell'ottica paraassiale (Figura 5).

Tuttavia, questa variazione non si è tradotta in un cambiamento clinico significativo del

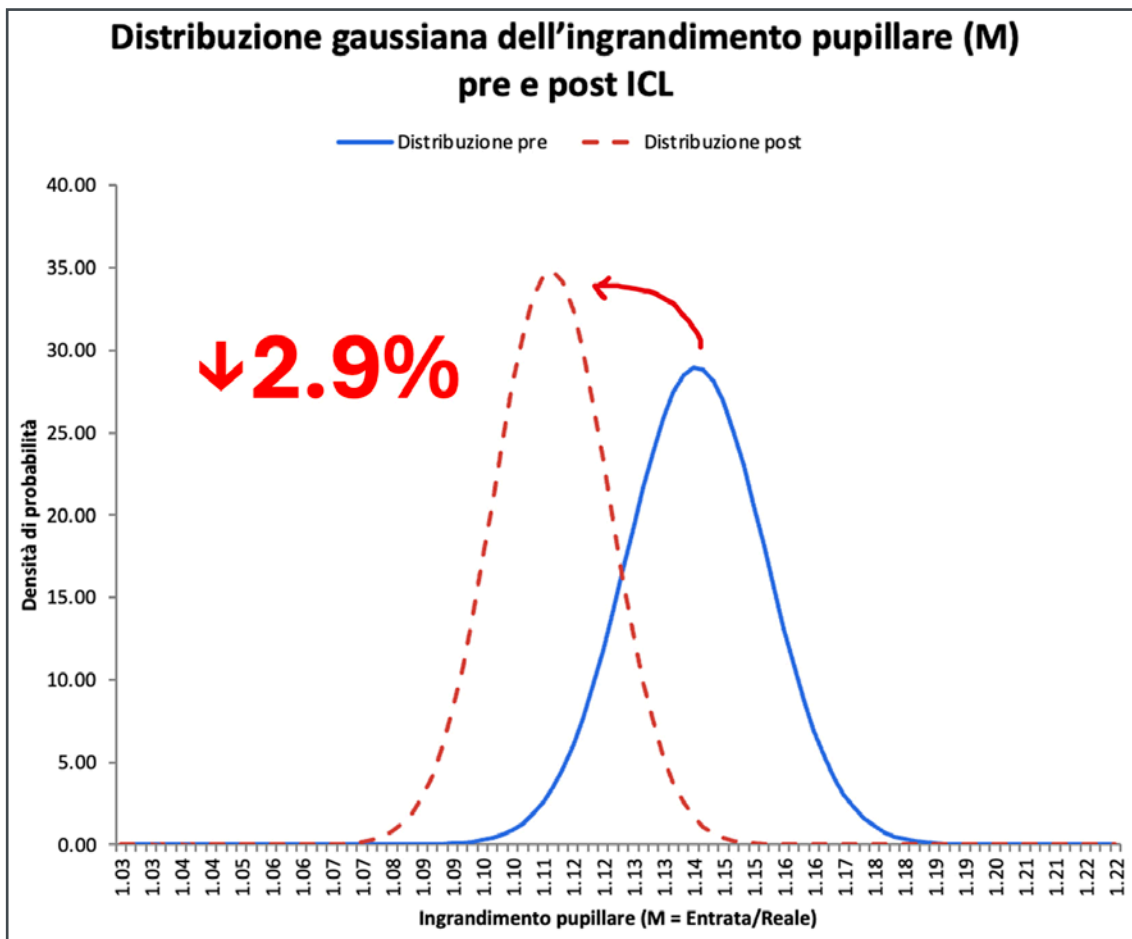


Figura 5 - Distribuzione gaussiana dell'ingrandimento pupillare pre x1.14 (blu) vs postoperatorio x1.11 (rosso) in condizioni mesopiche. La riduzione dell'ingrandimento legata alla presenza del vault è solo del 2.9%: dunque, statisticamente significativo ma clinicamente irrilevante.

diametro pupillare reale. Questo risultato chiarisce un aspetto metodologico rilevante: la pupilla topografica non rappresenta la dimensione anatomica reale della pupilla, ma un'immagine magnificata che dipende dalla posizione del piano irideo.

Pertanto, il confronto diretto tra pupilla di entrata pre- e post-operatoria introduce un bias legato alla variazione dell'ingrandimento e può condurre a interpretazioni fuorvianti.

La distinzione tra pupilla di entrata e pupilla reale assume particolare importanza nel contesto della chirurgia refrattiva con ICL. È ampiamente documentato che un'ampia pupilla mesopica rappresenta un fattore di rischio per fenomeni foci notturni, quali glare e halo, soprattutto

quando il diametro pupillare eccede la zona ottica della lente. [9,10,17]

Parallelamente, l'introduzione di modelli con zona ottica ampliata, come EVO+, ha mostrato una riduzione dei disturbi visivi notturni mantenendo stabilità e sicurezza anatomica. [11,12]

Come sottolineato in precedenza, in questo scenario è la pupilla reale - e non quella topografica - a determinare l'effettiva interazione tra raggi periferici e zona ottica, poiché l'ICL è posizionata posteriormente all'iride. Nel confronto con la letteratura, i nostri risultati si inseriscono in un contesto caratterizzato da evidenze non univoche riguardo all'interazione tra pupilla e vault dopo impianto di ICL.

Kamiya et al. [18] in una serie di 30 occhi

impiantati con modello V4 privo di foro centrale, hanno valutato sia la pupilla di entrata sia quella reale in condizioni mesopiche (10 lux), senza evidenziare correlazioni significative tra vault e diametro pupillare. La riduzione pupillare osservata nel postoperatorio è stata interpretata come un fenomeno transitorio attribuibile a irritazione uveale. Tuttavia, la casistica limitata rappresenta un potenziale limite.

In letteratura ci sono altri numerosi studi che analizzano le variazioni pupillari dopo impianto di ICL; tuttavia, molti di essi si basano esclusivamente sulla misurazione della pupilla topografica senza considerare il bias legato all'ingrandimento pupillare indotto dalla variazione della posizione del piano irideo nel postoperatorio.

Poiché tale fattore può influenzare in modo sistematico il confronto tra dati pre- e post-intervento, questi lavori non sono stati inclusi nell'analisi critica della presente discussione.

Nel complesso, i nostri dati non supportano un effetto clinicamente rilevante del vault sulla dimensione pupillare reale a medio termine. Nel nostro studio, l'analisi bivariata non ha identificato correlazioni statisticamente significative tra la variazione del diametro pupillare reale e i parametri anatomici analizzati, inclusa la variazione dell'ACD.

Inoltre, il follow-up a 12 mesi

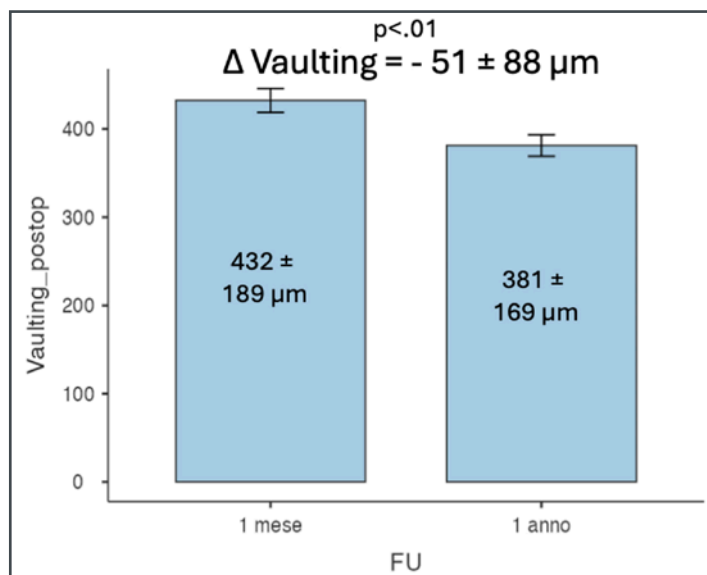


Figura 6 - Istogrammi delle medie e deviazioni standard del vaulting post ICL ad un mese e ad 1 anno (nostro campione, n=131). La riduzione del vaulting ad un anno comporta un aumento dell'ACD postoperatoria e quindi una possibile influenza sulla variazione dell'ingrandimento pupillare M.

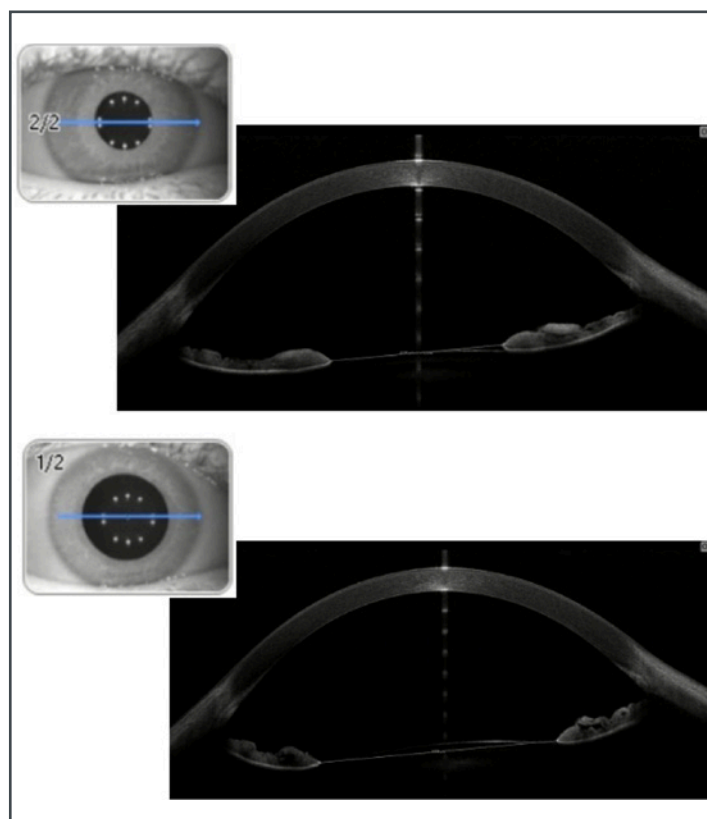


Figura 7 - Misura diretta tramite AS-OCT MS39 della pupilla reale preoperatoria in condizioni mesopiche (sopra) e scotopiche (sotto). Poiché dal nostro studio si evidenzia come l'impianto di ICL non modifica la reale dimensione del diametro pupillare reale, la sola misurazione del diametro reale con questa metodica OCT-assistita o il calcolo tramite ottica parassiale con i dati preoperatori è sufficiente per pianificare l'impianto di lenti ICL.

consente di valutare il sistema dopo la fase di assestamento anatomico del vault, offrendo una stima più stabile rispetto a osservazioni di più breve durata (Figura 6).

Dal punto di vista clinico-applicativo, i nostri dati supportano tre considerazioni principali. Primo, la pupilla reale pre-operatoria è sovrapponibile a quella post-operatoria, suggerendo che i dati pupillari reali raccolti prima dell'intervento siano sufficienti per la pianificazione dell'impianto. Secondo, la sola pupillometria topografica non è adeguata a definire la reale esposizione della zona ottica in condizioni mesopiche o scotopiche. Terzo, il diametro della zona ottica della ICL dovrebbe essere selezionato considerando la dimensione della pupilla reale, che può essere stimata mediante modello ottico parassiale o misurata direttamente con AS-OCT (Figura 7). Il nostro studio presenta comunque alcuni limiti. In primo luogo, il disegno retrospettivo non consente un controllo prospettico delle variabili e può introdurre bias di selezione. Inoltre, si tratta di un'esperienza monocentrica, aspetto che potrebbe limitarne la generalizzabilità.

La pupilla reale è stata stimata mediante modello ottico parassiale e non in tutte le condizioni luminose; infatti, l'analisi è stata condotta esclusivamente in condizioni mesopiche.

Infine, non sono stati raccolti dati soggettivi strutturati sui fenomeni foci, impedendo una correlazione diretta tra parametri pupillari reali e qualità visiva del paziente.

Tuttavia, per concludere i risultati suggeriscono che l'impianto di ICL modifica la geometria del segmento anteriore riducendo l'ACD ma non altera in modo significativo la dimensione reale della pupilla mesopica.

La corretta interpretazione della pupillometria richiede pertanto la distinzione tra immagine pupillare topografica e diametro anatomico reale, elemento essenziale per una pianificazione

refrattiva più precisa e per l'ottimizzazione degli outcome visivi notturni.

Take home messages

- La pupilla topografica (pupilla di entrata) misurata pre- e post-operatoriamente non è direttamente confrontabile, poiché influenzata da un bias legato alla variazione dell'ingrandimento pupillare conseguente alla modifica della posizione del piano irideo dopo impianto di ICL.
- Il diametro e la cinetica della pupilla al piano irideo (pupilla di uscita, reale) rappresentano il parametro clinicamente rilevante, in quanto potenzialmente implicato nella genesi di disfotopsie e HOAs.
- La conoscenza del diametro pupillare reale post-ICL è fondamentale per limitare fenomeni foci postoperatori: la sola pupilla di entrata non è sufficiente, poiché l'ICL è posizionata posteriormente al piano irideo.
- L'ingrandimento pupillare si riduce mediamente del 2.9% nel post-operatorio; tale variazione è coerente con i principi dell'ottica parassiale e risulta clinicamente non significativa.
- I dati pupillari reali preoperatori sono sufficienti per la pianificazione dell'impianto di ICL: infatti, la pupilla reale pre-ICL è sovrapponibile alla pupilla reale post-ICL.
- Il diametro della zona ottica dell'ICL dovrebbe essere valutato e selezionato considerando la dimensione della pupilla reale e non esclusivamente quella topografica.
- La pupilla reale può essere calcolata o misurata direttamente con AS-OCT MS39.

REFERENCES

1. Gharieb HM, Shalaby HS, Othman IS. Distribution of angle lambda and pupil offset as measured by combined Placido Scheimpflug topography. *Int Ophthalmol*. 2023;43(1):121-130. doi:10.1007/s10792-022-02394-3
2. Nuzzi R, Finazzo C, Francone L. The relationship between pupil diameter and decentration in myopia. *Eye (Lond)*. 1997;11(Pt 5):729-732. doi:10.1038/eye.1997.186
3. Asano-Kato N, Toda I, Sakai C, et al. Pupil decentration and iris tilting detected by Orbscan: anatomic variations among healthy subjects and influence on outcomes of laser refractive surgeries. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(10):1938-1942. doi:10.1016/j.jcrs.2005.03.073
4. Applegate RA, Thibos LN, Twa MD, Sarver EJ. Importance of fixation, pupil center, and reference axis in ocular wavefront sensing, videokeratography, and retinal image quality. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(1):139-152. doi:10.1016/j.jcrs.2008.09.014
5. Gharieb HM, Shalaby HS, Othman IS. Distribution of angle lambda and pupil offset as measured by combined Placido Scheimpflug topography. *Int Ophthalmol*. 2023;43(1):121-130. doi:10.1007/s10792-022-02394-3
6. Camellin M, Arba Mosquera S. Aspheric optical zones: the effective optical zone with the SCHWIND AMARIS. *J Refract Surg*. 2011;27(2):135-146. doi:10.3928/1081597X-20100428-03
7. Davison JA. Positive and negative dysphotopsia in patients with acrylic intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26:1346-1355.
8. Vámosi P, Csákány B, Németh J. Intraocular lens exchange in patients with negative dysphotopsia symptoms. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(3):418-424. doi:10.1016/j.jcrs.2009.10.035
9. Lim DH, Lyu IJ, Choi SH, Chung ES, Chung TY. Risk factors associated with night vision disturbances after phakic intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):135-141.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.09.004
10. Zhang Q, Wu Y, Huang H, et al. The influence of pupil diameter upon subjective quality of vision following implantable collamer lens (ICL V4c) implantation: an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(40):e35198. doi:10.1097/MD.00000000000035198
11. Martínez-Plaza E, López-Miguel A, López-de la Rosa A, McAlinden C, Fernández I, Maldonado MJ. EVO+ implantable collamer lens KS-aquaPORT: location, stability, and impact on quality of vision and life. *J Refract Surg*. 2022;38(3):177-183. doi:10.3928/1081597X-20220106-01
12. Martínez-Plaza E, López-de la Rosa A, López-Miguel A, Holgueras A, Maldonado MJ. EVO/EVO+ Visian implantable collamer lenses for the correction of myopia and myopia with astigmatism. *Expert Rev Med Devices*. 2023;20(2):75-83. doi:10.1080/17434440.2023.2174429
13. Alió JL, Pérez Santonja JJ. *Refractive surgery with phakic IOLs: fundamentals and clinical practice*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.
14. Lovisolo CF, Pesando PM. *The implantable contact lens (ICL) and other phakic IOLs*. Conegliano: Fabiano Editore; 1999.
15. Rabbetts RB. The schematic eye. In: Rabbetts RB, editor. *Clinical visual optics*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1998. p. 214-215.
16. Camellin M. Proposed formula for the dioptric power evaluation of the posterior corneal surface. *Refract Corneal Surg*. 1990;6(4):261-264.
17. Xiong J, Xu J, Zhou M, et al. Mesopic pupil indices as potential risk factors for glare disability after intraocular implantable collamer lens implantation: prospective study. *J Cataract Refract Surg*. 2024;50(6):565-571. doi:10.1097/j.jcrs.0000000000001420
18. Kamiya K, Shimizu K, Igarashi A, Ishikawa H. Evaluation of pupil diameter after posterior chamber phakic intraocular lens implantation. *Eye (Lond)*. 2010;24(4):588-594. doi:10.1038/eye.2009.170



Angela Tindara Sframeli, Maurizio Postorino

Ats Liguria, Asl5 spezzina-Ospedale San Bartolomeo



La miopia nell'era moderna: epidemiologia, patogenesi e strategie di contenimento

Abstract: La miopia è oggi una delle principali sfide di salute pubblica in oftalmologia, caratterizzata da un incremento globale senza precedenti. Le proiezioni epidemiologiche delineate da Holden et al. stimano che entro il 2050 oltre il 50% della popolazione mondiale sarà miope, con un aumento sostanziale delle forme elevate, responsabili della maggior parte delle complicanze oculari. La miopia insorge in età sempre più precoce e progredisce più rapidamente, con un rischio proporzionale di sviluppare patologie quali maculopatia miopica, distacco di retina e cataratta. Le evidenze riportate nel Myopia Consensus Statement 2025 confermano l'efficacia di un approccio multimodale basato su interventi comportamentali, trattamenti ottici (lenti DIMS, HAL e DOT, lenti a contatto per myopia control, ortocheratologia), atropina a basse concentrazioni e, in casi selezionati, light therapy. Un controllo sistematico e personalizzato rappresenta oggi lo standard clinico per ridurre l'allungamento assiale e il rischio di patologia oculare nel lungo termine.

Keywords: Miopia infantile, outdoor activity, atropina a basso dosaggio, defocus periferico.

Introduzione: la miopia come emergenza epidemiologica contemporanea

Negli ultimi vent'anni la miopia è divenuta una delle condizioni oculari a più rapida espansione a livello globale. Secondo il lavoro di Holden et al. (Ophthalmology, 2016), entro il 2050 circa il 50% della popolazione mondiale sarà miope, e quasi il 10% presenterà forme di miopia elevata, con un rischio esponenziale di complicanze quali degenerazione maculare miopica, distacchi di retina e cataratta. Queste proiezioni riflettono un cambiamento socio-comportamentale epocale caratterizzato da riduzione del tempo passato all'aperto, aumento delle attività a distanza ravvicinata e uso intensivo di dispositivi digitali. La curva epidemiologica mostra non solo

un incremento numerico, ma anche un mutamento qualitativo: la miopia esordisce sempre prima e progredisce più rapidamente, creando una coorte di giovani adulti ad elevato rischio di patologie della vista. L'anticipazione dell'età d'esordio è oggi uno dei principali determinanti della prevalenza globale. Numerosi studi evidenziano che i bambini che sviluppano la miopia entro i 6-7 anni hanno la più alta probabilità di raggiungere forme elevate in età adulta con una progressione più rapida e un maggiore allungamento assiale, determinante primario dell'evoluzione miopica. E proprio la lunghezza assiale correla in modo direttamente proporzionale al rischio di comorbidità oculari: una differenza di soli 0,1-0,2 mm/anno nella crescita assiale, se

non controllata, può tradursi in diottrie di progressione cumulativa. Ogni diottria aggiuntiva aumenta la probabilità di complicanze: la degenerazione maculare miopica cresce fino a 40 volte nei soggetti con miopia elevata, mentre il rischio di distacco di retina e di cataratta aumenta rispettivamente di circa 21 e 5,5 volte. La miopia pertanto non può più essere considerata un semplice difetto rifrattivo correggibile con occhiali o lenti a contatto ma a tutti gli effetti una patologia da curare e in mancanza di tale possibilità almeno da prevenire.

Patogenesi della miopia: interazione tra genetica e ambiente

La crescita oculare è il risultato di un sofisticato sistema di regolazione in cui convergono segnali visivi, stimoli biomeccanici e vie molecolari complesse. La predisposizione genetica contribuisce in modo significativo: sono stati identificati numerosi polimorfismi che influenzano processi chiave come la crescita della

sclera, la trasmissione sinaptica nei circuiti retinici e la modulazione della risposta alla luce. Tuttavia, questi fattori spiegano solo una parte della grande variabilità osservata nella popolazione, lasciando spazio ad un ruolo altrettanto cruciale dei fattori ambientali. Tra questi, il tempo trascorso all'aperto emerge come uno dei determinanti più importanti: una maggiore esposizione alla luce naturale stimola la produzione di dopamina a livello retinico, un mediatore riconosciuto per la sua capacità di frenare l'allungamento assiale. All'opposto, l'incremento delle attività a distanza ravvicinata e in particolare l'uso prolungato di dispositivi digitali, sembra favorire l'insorgenza e l'accelerazione della progressione miopica, pur non essendoci un rapporto rigidamente lineare. A questi elementi si aggiunge il ruolo del defocus periferico ipermetropico, un segnale ottico in grado di attivare vie retino-sclereali che guidano il bulbo oculare verso un ulteriore allungamento (Fig. 1). In questo equilibrio dinamico, l'occhio cerca

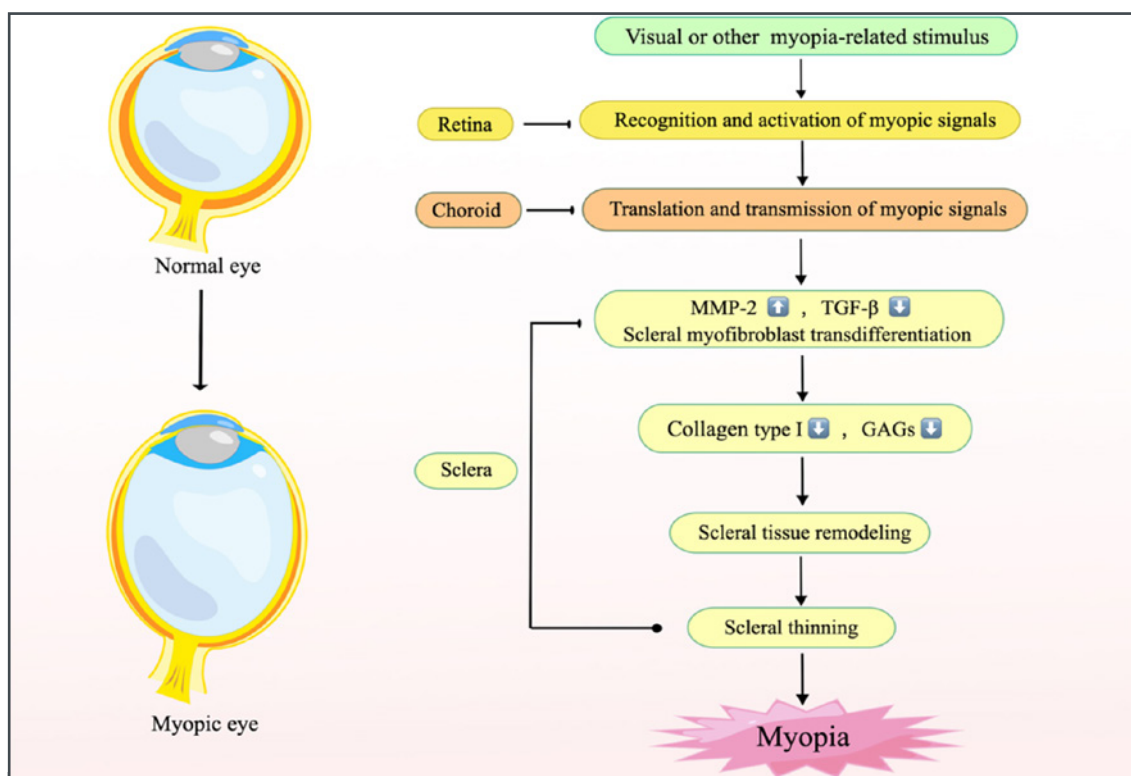


Figura 1 - Ipotesi patogenetiche.

Tabella 1 - Sintesi comparativa degli interventi evidence-based (Consensus 2025)

Intervento	Meccanismo	Riduzione progressione	Evidenza (WSPOS 2025)
Aumento tempo all'aperto	Aumento dopamina, inibizione crescita assiale	↓ rischio insorgenza fino al 46%	Forte
Lenti DIMS/HAL	Defocus periferico miopico	50-60%	Forte
Lenti DOT	Riduzione contrasto retinico	moderata	Moderata-forte
LAC multifocali	Defocus periferico	30-40%	Moderata
Ortocheratologia	Rimodellamento corneale	~0,25 mm/anno	Forte
Atro ina 0,01-0,05%	Modulazione recettoriale muscarinica	27-67%	Forte
Light Therapy: RLRL	Modulazione coroideale	significativa ma emergente	Moderata- emergente

costantemente di adattarsi per mantenere una messa a fuoco ottimale sulla retina. Quando però gli stimoli che guidano tale adattamento sono persistenti o eccessivi, il sistema potrebbe deviare verso una risposta errata: la crescita assiale accelera e la miopia tende a progredire in modo sempre più marcato.

La nuova frontiera nel controllo della miopia: oltre la semplice correzione

Oggi non consideriamo più la miopia solo come un difetto visivo da correggere con un paio di occhiali standard, ma come una condizione evolutiva che può e deve essere gestita. Il Myopia Consensus Statement 2025 della WSPOS ha tracciato una linea netta: l'obiettivo primario è rallentare l'allungamento del bulbo oculare per prevenire patologie retiniche future (Tab.1)

L'importanza dell'ambiente e dello stile di vita

La prevenzione parte dalle nostre abitudini

quotidiane. Il dato più sorprendente emerso dalle recenti meta-analisi riguarda la luce naturale: trascorrere tempo all'aperto non è solo un consiglio generico, ma una vera e propria terapia. Ogni ora in più trascorsa fuori può ridurre il rischio di insorgenza della miopia fino al 46%. Questo accade perché la luce solare stimola il rilascio di dopamina a livello retinico, un neurotrasmettitore che agisce come un "freno" naturale alla crescita eccessiva dell'occhio. Un altro recente protagonista nel controllo miopico è la Vitamina D il quale ruolo rappresenta uno dei campi di ricerca più interessanti degli ultimi anni. Studi epidemiologici hanno evidenziato una correlazione significativa: i bambini con miopia elevata o a rapida progressione presentano spesso livelli sierici di Vitamina D inferiori rispetto ai coetanei emmetropi. A livello strutturale, si ipotizza che questa vitamina agisca sui recettori presenti nella sclera e nel muscolo ciliare, aiutando a regolare il rimodellamento

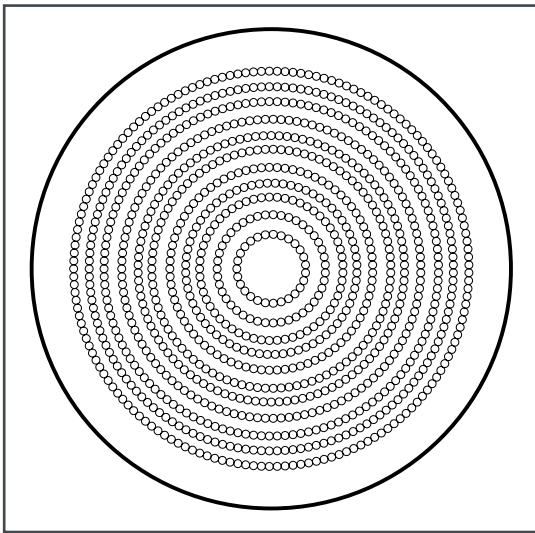


Figura 2 - Tecnologia HAL.

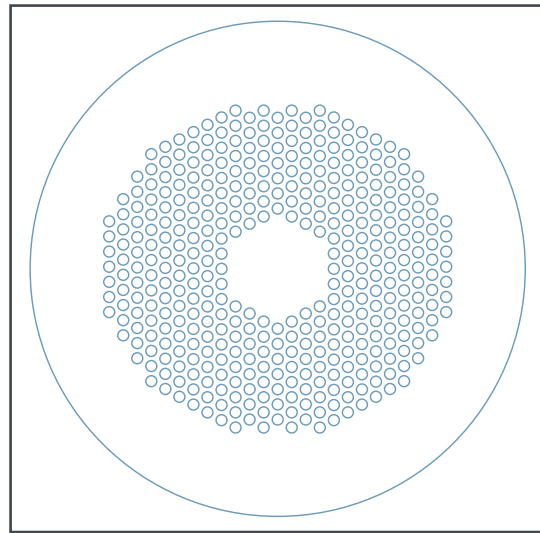


Figura 3 - Tecnologia DIMS.

dei tessuti e prevenendo l'eccessivo allungamento del bulbo. Inoltre, la Vitamina D potrebbe influenzare direttamente la sintesi di dopamina retinica. Tuttavia, la comunità scientifica concorda sul fatto che l'esposizione diretta alla luce solare sia più efficace della semplice integrazione orale: questo perché il sole attiva simultaneamente diversi percorsi biologici.

In sintesi la corretta esposizione all'aperto, è fondamentale per la prevenzione e il rallentamento della miopia nei soggetti in età evolutiva. Parallelamente, è fondamentale gestire lo sforzo da vicino, introducendo pause regolari (circa 40-60 minuti totali al giorno) per allentare la tensione accomodativa. L'attività prolungata da vicino e l'uso intensivo di dispositivi digitali sono infatti tra i principali drivers della miopia moderna. Questo sforzo costante invia segnali biochimici che stimolano l'allungamento del bulbo oculare, inoltre, gli schermi emettono una luce ad alto contrasto e inducono affaticamento visivo. La combinazione di distanza ravvicinata, illuminazione artificiale e mancanza di pause impedisce all'occhio di rilassarsi, accelerando la progressione miopica specialmente nei bambini, i quali occhi sono ancora in fase di sviluppo strutturale.

Le soluzioni ottiche: il potere del defocus periferico miopico e del contrasto

La vera rivoluzione tecnologica risiede però nelle lenti intelligenti, progettate non solo per far vedere bene, ma per inviare segnali biochimici all'occhio. Le lenti DIMS (Defocus Incorporated Multiple Segments) e HAL (Highly Aspherical Lenslets) si basano sul principio del defocus periferico miopico (Fig. 2 e 3): mentre la zona centrale della lente corregge la miopia permettendo una visione nitida, le centinaia di piccole zone o segmenti circostanti proiettano la luce leggermente "davanti" alla retina periferica. L'occhio tende a crescere verso il punto in cui l'immagine viene messa a fuoco pertanto se l'immagine cade dietro la retina in periferia (defocus ipermetropico tipico delle lenti standard) l'occhio si allunga per raggiungerla; se l'immagine cade davanti alla retina periferica (defocus miopico delle lenti DIMS e HAL) l'occhio non ha più bisogno di allungarsi per raggiungerla. I dati pubblicati con studi fino a 6 anni su una popolazione media tra i 6 e i 15 anni mostrano una riduzione della progressione miopica tra il 50% e il 60%: un risultato straordinario che protegge la salute oculare a lungo termine.

Le ultime nate sono le lenti DOT (Diffusion

Optics Technology) che rappresentano un approccio alternativo ma altrettanto affascinante. Invece di lavorare solo sul defocus, queste lenti utilizzano migliaia di micro-elementi per diffondere la luce e ridurre il contrasto sulla retina periferica.

Studi recenti suggeriscono che un contrasto retinico eccessivamente elevato (tipico degli ambienti artificiali e della lettura intensa) sia un forte stimolo all'allungamento assiale. Mimando condizioni ottiche più naturali e "morbide", le lenti DOT riescono a calmare la crescita oculare con un profilo di adattamento per il bambino estremamente rapido.

Il trattamento farmacologico: l'atropina a basso dosaggio

L'atropina a basso dosaggio rimane un pilastro del trattamento farmacologico e rappresenta la terapia farmacologica con il miglior rapporto efficacia/sicurezza. Storicamente usata per dilatare la pupilla è conosciuta sin dal 1872 per il suo effetto sulla riduzione della miopizzazione, si deve attendere più di un secolo per ottenere un equilibrio tra efficacia, effetti collaterali e rebound. Dopo le evidenze degli studi ATOM e LAMP oggi viene prescritta a concentrazioni molto basse (0.01%, 0.025% o 0.05%) in quanto questi dosaggi offrono un bilanciamento ottimale tra efficacia e tollerabilità.

Il principio attivo non agisce "rilassando" il muscolo ciliare, ma sembra interagire con recettori specifici nella sclera e nella retina, rallentando biochimicamente l'espansione del guscio oculare. I dati pubblicati mostrano riduzioni di progressione refrattiva variabili tra il 27% e il 67% e riduzioni dell'allungamento assiale fino al 50%. L'efficacia è dose dipendente ma lo sono anche gli effetti collaterali e l'effetto rebound. Pertanto la scelta si basa sul dosaggio minore possibile in relazione ai fattori di rischio di progressione

e oggi si sceglie di sospendere il trattamento più tardivamente possibile.

Altre opzioni di trattamento

L'ortocheratologia (lenti a contatto notturne) per quanto discussa resta una delle opzioni più efficaci, capace di modellare la cornea durante il sonno per eliminare il difetto durante il giorno e controllare l'allungamento assiale. Infine, si affacciano all'orizzonte le Light Therapies come la stimolazione con luce rossa, che promettono di aprire un ulteriore capitolo nella lotta alla miopia. Con questa recente tecnologia sono state dimostrate riduzioni significative della progressione tramite esposizione ripetuta a luce rossa a bassa intensità (650nm), con meccanismi probabilmente correlati alla modulazione coroidale e al flusso emodinamico retinico. Sono tuttavia necessari ulteriori studi di sicurezza a lungo termine, benché i dati disponibili risultino promettenti.

Conclusioni

La miopia rappresenta oggi una sfida globale e in continua evoluzione. Le previsioni epidemiologiche di Holden e la conferma delle evidenze riportate nel Myopia Consensus Statement 2025 mostrano chiaramente la necessità di interventi precoci, personalizzati e sostenuti nel tempo. Anche il recentissimo Delphi Europeo sottolinea l'importanza della prevenzione e il concetto della premiopia: le modifiche comportamentali, le tecnologie ottiche avanzate, la terapia farmacologica e le nuove frontiere offrono oggi un arsenale terapeutico più ricco che mai nel quale scegliere ed è richiesto pertanto sempre più un approccio personalizzato e stratificato per rischio.

Nei bambini con esordio precoce o progressione rapida sono generalmente raccomandate non solo interventi precoci e mirati ma anche

combinazioni di questi e la gestione deve essere dinamica, con monitoraggio semestrale non solo della refrazione ma anche della lunghezza assiale.

Migliorare inoltre lo stile di vita e aumentare l'attività all'aperto devono essere raccomandati, se non addirittura imposte come nei paesi asiatici, come buona prassi per salvaguardare la vista nel periodo di crescita di tutti i bambini. La pratica clinica deve sapersi adattare a uno scenario

in cui prevenire è molto più efficace che trattare le complicanze. Rallentare la crescita assiale nei primi anni di vita significa potenzialmente ridurre il peso delle patologie correlate negli adulti di domani, trasformando l'approccio clinico in una vera strategia di salute pubblica, anche se serviranno ancora degli studi a lungo termine che dimostrino l'efficacia di tutto questo sforzo terapeutico nel ridurre effettivamente le complicazioni oculari in età adulta.

REFERENCES

1. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016 May;123(5):1036-42. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006.
2. Darusman K, Kaur S, Leo SW, Morad Y, Nischal KK. WSPPOS Myopia Consensus Statement 2025: Interventions to Slow the Progression of Myopia. *World Society of Paediatric Ophthalmology and Strabismus (WSPPOS)*; 2025 May. Available from: <https://wspos.org/myopia-consensus-statement-2025/>
3. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Ng SM, Twelker JD. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Jan 13;1(1):CD004916. doi: 10.1002/14651858.CD004916.pub4.
4. Ang M, Wong TY, et al. Key strategies to reduce the global burden of myopia: consensus from the International Myopia Summit. *British Journal of Ophthalmology*. 2025 Feb;109(2):214-222. doi: 10.1136/bjo-2024-325412.
5. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, et al. IMI - Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Feb 28;60(3):M20-M30. doi: 10.1167/iovs.18-25957.
6. McCullough SJ, Saunders KJ, et al. 2024 UK and Ireland modified Delphi consensus on myopia management in children and young people. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2024 Sep;44(5):945-962. doi: 10.1111/opo.13348.
7. Lagreze W, Nucci P, Versteegh M, Klaver C, Barrio-Barrio J, Dahmann-Noor A, Gomez de Liaño R, Ghorbani-Mojarrad N, Kessel L, Polling JR, Sauer A, Schuster AK, Serafino M, Villani E, Ziemssen F, Boehler YB, Capri S, Gianfrate F, Valles Callo JA, Wong O, Chen TY, Lympelopoulou C, Palaka I, Puneekar Y, von Bredow D, Shi-van Wielink K. Consensus on evidence gaps and unmet needs in childhood myopia: findings from a European Delphi study with eye care professionals and payers. *BMJ Open Ophthalmol*. 2026 Mar 3;11(1):e002569. doi: 10.1136/bmjophth-2025-002569.PMID: 41775463



Vittoria Lanni, Adriana Iuliano, Claudio Barbato, Ciro Costagliola, Diego Strianese

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche,
Università Federico II di Napoli



Utilizzo della tossina botulinica in oculoplastica

Abstract: La tossina botulinica di tipo A (BoNT-A) rappresenta uno strumento terapeutico fondamentale in oculoplastica, con indicazioni consolidate sia in ambito funzionale sia estetico perioculare.

Il suo meccanismo d'azione, basato sul blocco reversibile della trasmissione neuromuscolare, consente una modulazione selettiva dell'attività muscolare con elevata efficacia e un profilo di sicurezza favorevole.

Le principali applicazioni funzionali includono il blefarospasmo essenziale, lo spasmo emifacciale, la retrazione palpebrale, alcune forme di epifora funzionale e l'entropion spastico, mentre in ambito estetico la BoNT-A trova impiego nel trattamento delle rughe glabellari, perioculari e nella modulazione della posizione sopraccigliare.

In oculoplastica, il dosaggio viene attentamente modulato in base all'indicazione, alla sede e alla risposta individuale, privilegiando micro-volumi e precisione anatomica.

Una conoscenza approfondita dell'anatomia, delle tecniche iniettive e delle potenziali complicanze è essenziale per ottimizzare i risultati clinici.

Keywords: tossina botulinica di tipo A, oculoplastica, blefarospasmo essenziale, retrazione palpebrale.

La tossina botulinica di tipo A (BoNT-A) rappresenta oggi uno degli strumenti terapeutici più versatili e consolidati nell'ambito dell'oculoplastica moderna. Dalla sua introduzione in oftalmologia per il trattamento dello strabismo nel 1980¹, il suo impiego si è progressivamente ampliato includendo numerose indicazioni funzionali ed estetiche a carico della regione perioculare.

La BoNT-A non costituisce semplicemente un'alternativa minimamente invasiva alla chirurgia, ma rappresenta uno strumento capace di integrare, ottimizzare e talvolta anticipare o posticipare l'atto chirurgico. Il suo corretto utilizzo richiede una conoscenza approfondita dell'anatomia perioculare, della farmacologia

del farmaco e delle tecniche iniettive specifiche, nonché una rigorosa selezione del paziente, basata su un accurato inquadramento clinico e sulla chiara definizione degli obiettivi terapeutici.

Basi farmacologiche e meccanismo d'azione

La tossina botulinica è una neurotossina prodotta dal *Clostridium botulinum*. Sono stati identificati sette sierotipi immunologicamente distinti (A-G) ciascuno con caratteristiche biochimiche e farmacologiche differenti.²⁻³

Tra questi, il tipo A (BoNT-A, botulinum neurotoxin-tipo A) è quello maggiormente utilizzato in ambito clinico grazie alla sua elevata potenza biologica, alla lunga durata d'azione e all'elevato profilo di sicurezza. La formulazione

commerciale più diffusa in ambito clinico di BoNT-A è onabotulinumtoxinA (nota come Botox®), ma esistono anche altre varianti, tra cui abobotulinumtoxinA (Dysport®) e incobotulinumtoxinA (Xeomin®), che condividono il medesimo meccanismo d'azione ma differiscono per concentrazione, unità biologiche e caratteristiche di diffusione tissutale; mentre Botox e Xeomin hanno una potenza simile, Dysport è circa tre volte meno potente.⁴⁻⁵

Oltre al tipo A, in contesti più specialistici, possono essere impiegati anche sierotipi B o C (ad esempio rimabotulinumtoxinB), soprattutto in pazienti che sviluppano resistenza immunitaria al tipo A. Questi sierotipi si caratterizzano per avere tempi di insorgenza più rapidi, durata più breve e un rischio maggiore di effetti locali come dolore o secchezza delle mucose, e trovano applicazione prevalentemente in ambito neurologico piuttosto che estetico.

La BoNT-A agisce bloccando in modo selettivo e reversibile il rilascio di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare. Dopo il legame con recettori specifici della terminazione nervosa presinaptica, la tossina viene internalizzata e la sua catena leggera cliva la proteina SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25 kDa), componente fondamentale del complesso SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor). Le proteine SNARE sono indispensabili per la fusione delle vescicole sinaptiche contenenti acetilcolina con la membrana presinaptica e quindi la loro inattivazione impedisce il rilascio del neurotrasmettitore nella fessura sinaptica; ne deriva l'assenza di depolarizzazione della placca motrice, con conseguente blocco della contrazione muscolare. L'effetto clinico risultante è una paralisi muscolare flaccida temporanea e dose-dipendente.⁶

La reversibilità del fenomeno è legata alla

progressiva rigenerazione delle proteine SNARE e alla formazione di nuove terminazioni assoniche funzionanti, che ristabiliscono nel tempo la trasmissione neuromuscolare. La durata clinica dell'effetto varia mediamente tra 3 e 4 mesi, con possibili estensioni fino a 6 mesi in funzione dell'indicazione, della dose somministrata, della sede di iniezione e delle caratteristiche individuali del paziente.

INDICAZIONI FUNZIONALI

Blefarospasmo essenziale benigno

Il blefarospasmo essenziale benigno (BEB) è una distonia focale ad eziologia non definita, caratterizzata da contrazioni involontarie, ripetitive e persistenti dei muscoli responsabili della chiusura palpebrale, in particolare del muscolo orbicolare dell'occhio, del corrugatore del sopracciglio e del procer. La condizione può manifestarsi inizialmente come contrazione isolata del solo muscolo orbicolare, ma nella maggior parte dei casi evolve interessando anche gli altri due muscoli periorbitari.⁷ Il BEB presenta una maggiore prevalenza nel sesso femminile e nelle fasce di età più avanzate. L'esordio è tipicamente bilaterale, sebbene possano verificarsi casi inizialmente monolaterali, che quasi sempre progrediscono fino al coinvolgimento bilaterale. La sintomatologia iniziale include discomfort oculare, occhio secco, aumento della frequenza dell'ammicciamento e fotofobia, con progressiva compromissione delle attività quotidiane e della qualità di vita, fino alla cecità funzionale. Spesso la diagnosi è ritardata, con pazienti che consultano più specialisti prima che venga riconosciuto il blefarospasmo, determinando sofferenza prolungata e costi sanitari elevati. Studi di imaging funzionale hanno evidenziato un'iperattivazione del talamo, dello striato, della corteccia visiva anteriore, della corteccia

motoria primaria e del cervelletto superiore nei pazienti con BEB, suggerendo che queste aree siano cruciali nel controllo dell'ammiccamento e che la loro iperattività possa contribuire alla genesi dello spasmo.

Nel corso degli anni sono stati proposti diversi trattamenti sintomatici. Terapie farmacologiche sistemiche, quali anticolinergici, benzodiazepine, antiepilettici e antipsicotici, hanno mostrato benefici variabili e generalmente limitati. Le opzioni chirurgiche, tra cui la miomectomia dell'orbicolare, possono risultare efficaci in casi selezionati, ma comportano potenziali complicanze e risultati funzionali non sempre prevedibili. Nel 1985, Scott et al. descrissero per la prima volta l'impiego della BoNT-A nel trattamento del BEB, segnando un cambiamento sostanziale nell'approccio terapeutico.

Attualmente, il BEB rappresenta una delle indicazioni più consolidate all'utilizzo della tossina botulinica in ambito oftalmologico. La BoNT-A è considerata il trattamento di prima linea, in virtù dell'elevata efficacia nel controllo degli spasmi e del significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti (Fig. 1).

Le infiltrazioni vengono effettuate superficialmente a livello del muscolo orbicolare, prevalentemente nel compartimento pretarsale e, in base al pattern clinico, nei settori preseptale ed orbitale. La porzione pretarsale, caratterizzata da una maggiore densità di innervazione e da

una più elevata concentrazione di fibre muscolari scheletriche rispetto al segmento preseptale, rappresenta il target preferenziale; inoltre la prevalenza nell'orbicolare pretarsale di fibre di tipo II, più corte, favorisce una più efficace diffusione locale della tossina.⁸ Quando invece si trattano il corrugatore del sopracciglio e il procer, è indicato eseguire iniezioni più profonde, in considerazione della loro localizzazione anatomica nella regione sopracciliare.⁹

L'utilizzo di onabotulinumtoxinA, ricostituita secondo una diluizione standard di 100 U in 2,5 mL di soluzione fisiologica, consente un'adeguata modulazione del dosaggio. Il numero di punti iniettivi a carico dell'orbicolare varia generalmente da 5 a 8 per occhio, con una dose standard di 10 U per occhio (range 10-15U), adattabile alla gravità clinica e alla risposta individuale. Gli effetti avversi risultano generalmente rari, transitori e dose-correlati; la ptosi palpebrale rappresenta l'evento più frequente, osservato più comunemente in caso di diffusione della tossina al muscolo elevatore, soprattutto quando le iniezioni delle palpebre superiori interessano il compartimento preseptale.¹⁰

Sulle palpebre inferiori, un'iniezione mediale può diffondersi più profondamente e coinvolgere il muscolo obliquo inferiore, determinando diplopia torsionale. Tra gli altri eventi riportati figura l'epifora, verosimilmente secondaria a disfunzione del meccanismo di pompaggio lacrimale o a

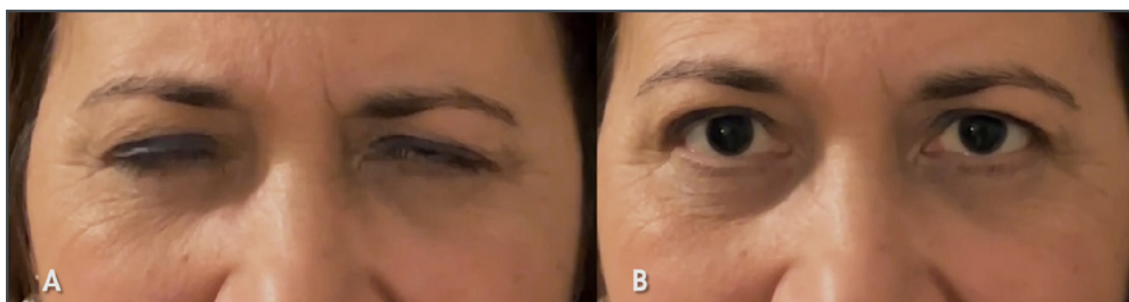


Figura 1 - Paziente con blefarospasmo essenziale benigno: pre-trattamento (a) e post trattamento con iniezione di tossina botulinica tipo A (b).

malposizione palpebrale transitoria.

La personalizzazione del pattern iniettivo, basata sulla distribuzione degli spasmi, sulla gravità del quadro clinico e sulla risposta ai trattamenti precedenti, è fondamentale per ottimizzare l'efficacia terapeutica e minimizzare il rischio di complicanze.

Spasmo emifacciale

L'emispasmo facciale è caratterizzato da contrazioni involontarie dei muscoli mimici del volto innervati dal nervo facciale, limitate a un lato del volto. La forma tipica esordisce con spasmi a carico del muscolo orbicolare dell'occhio, con progressiva estensione nel tempo ai muscoli inferiori dell'emivolto, talora fino al platisma. La forma atipica, invece, inizia a livello dell'orbicolare della bocca e dei muscoli periorali, diffondendosi successivamente in senso craniale fino a coinvolgere l'orbicolare dell'occhio.¹¹ Gli episodi possono manifestarsi inizialmente come brevi e sporadiche scosse cloniche, che tendono ad aumentare progressivamente in frequenza e intensità, fino a determinare contrazioni toniche sostenute. Sebbene l'interessamento sia quasi sempre monolaterale, sono stati descritti rari casi bilaterali. Analogamente al BEB, la cronicità degli spasmi può determinare un significativo distress psicologico, limitazioni nelle interazioni sociali e riduzione della qualità di vita. La fisiopatologia dell'emispasmo facciale è meglio definita rispetto a quella del blefarospasmo essenziale. Numerosi studi hanno dimostrato che la compressione vascolare del nervo facciale in corrispondenza della sua zona di emergenza, esercitata dall'arteria cerebellare antero-inferiore, dall'arteria cerebellare postero-inferiore, dall'arteria basilare, dall'arteria vertebrale, nonché da malformazioni artero-venose, può determinare la comparsa di emispasmo facciale omolaterale. Sono inoltre state descritte altre

condizioni responsabili di compressione meccanica del nervo facciale a livello della sua emergenza, tra cui schwannomi del nervo acustico, meningiomi, neoplasie della ghiandola parotide e astrocitomi pilocitici.⁹

Nonostante la fisiopatologia del BEB e dello spasmo emifacciale sia differente, entrambe le condizioni provocano spasmi dei muscoli superficiali della mimica facciale e presentano un andamento progressivo, con coinvolgimento di un numero crescente di distretti muscolari nel tempo. In tale contesto, la capacità della tossina botulinica di indurre una paralisi selettiva dei muscoli scheletrici ne giustifica l'elevata efficacia clinica.

Nello spasmo emifacciale, pur non intervenendo sulla causa neuro-vascolare sottostante, la tossina botulinica rappresenta il trattamento sintomatico di riferimento.

In base ai muscoli interessati, possono essere selezionati 5-10 siti iniettivi sull'emilato coinvolto, utilizzando una dose iniziale uniforme per ciascun punto. Anche in questo caso, l'approccio terapeutico deve essere individualizzato, considerando il numero dei muscoli da trattare e l'intensità della loro contrazione.

Retrazione palpebrale

La retrazione palpebrale rappresenta la manifestazione clinica più frequente dell'orbitopatia tiroideo-correlata (Thyroid eye disease, TED), essendo riscontrata in circa il 90% dei pazienti nel corso della malattia, con presentazione sia monolaterale sia bilaterale. Oltre all'impatto estetico, spesso rilevante, la principale complicanza clinica associata è la cheratopatia da esposizione.

La retrazione palpebrale può essere definita e quantificata mediante la misurazione della distanza tra il riflesso corneale e il margine palpebrale superiore (MRD1). Nei soggetti eutiroidei,

l'MRD1 medio è pari a 3,5 mm nell'occhio destro e 3,4 mm nel sinistro, con una deviazione standard rispettivamente di 0,9 e 0,8 mm. In base a tali valori di riferimento, un MRD1 superiore a 4,5 mm può essere considerato indicativo di retrazione palpebrale.¹²

Diversi meccanismi fisiopatologici sono stati proposti per spiegare la retrazione della palpebra superiore nella TED. Nella fase attiva della malattia, un ruolo centrale è attribuito all'iperattività del complesso elevatore palpebrale superiore-retto superiore-muscolo di Müller. L'aumentata stimolazione di tale complesso, finalizzata a compensare la restrizione del muscolo retto inferiore e a mantenere l'allineamento verticale del bulbo oculare, può determinare una retrazione della palpebra superiore. Un ulteriore meccanismo è rappresentato dall'iperattività del muscolo di Müller secondaria alla stimolazione simpatica indotta dagli ormoni tiroidei, responsabile di forme di retrazione transitoria tipiche dei pazienti con scarso controllo metabolico nelle fasi iniziali della malattia.

Nella fase inattiva della TED, al contrario, la fibrosi del muscolo elevatore e del muscolo di Müller, esito del processo infiammatorio cronico, costituisce il principale substrato patogenetico della retrazione, secondo la cosiddetta teoria cicatriziale o restrittiva.¹²

Poiché molte delle ipotesi eziopatogenetiche attribuiscono un ruolo centrale all'iperfunzione

del muscolo elevatore e/o del muscolo di Müller, l'impiego della tossina botulinica trova un razionale terapeutico. Quest'ultima, utilizzata come miorilassante sia della muscolatura striata (ad esempio nel blefarospasmo) sia di quella liscia (come nell'acalasia), può modulare i principali meccanismi coinvolti nella retrazione palpebrale distiroidea. In particolare, la tossina botulinica di tipo A consente un indebolimento selettivo dei muscoli elevatori palpebrali, rappresentando una terapia alternativa a breve durata d'azione, soprattutto nei soggetti non candidabili alla chirurgia. La tossina può essere infatti somministrata in regime ambulatoriale previa anestesia topica, evitando le difficoltà tecniche, i rischi e le complicanze associate alla chirurgia invasiva (Fig. 2).

In letteratura sono stati descritti due principali approcci tecnici per l'iniezione di tossina botulinica: l'approccio anteriore percutaneo, con iniezione al di sopra del margine tarsale superiore o nello spazio compreso tra tetto orbitario e muscolo elevatore della palpebra superiore, e l'approccio posteriore, mediante somministrazione transcongiuntivale appena al di sopra del margine tarsale superiore, in sede mediale e laterale o in linea mediana nel complesso degli elevatori.

L'effetto abbassante palpebrale della tossina è attribuibile prevalentemente alla sua azione sul muscolo di Müller piuttosto che sull'elevatore



Figura 2. Paziente affetta da orbitopatia tiroide-correlata con retrazione palpebrale superiore: pre-trattamento (a) e post trattamento dopo iniezione transcongiuntivale di tossina botulinica di tipo A nella palpebra superiore sinistra (b).

palpebrale; in tale prospettiva, l'approccio transconiuntivale potrebbe consentire un effetto più diretto sulla componente liscia, riducendo al contempo il rischio di indebolimento indesiderato del muscolo orbicolare e di lagoftalmo rispetto alla tecnica percutanea. La via di accesso interna potrebbe inoltre garantire risultati più prevedibili.¹³

I dosaggi riportati in letteratura variano da 2,5 a 15 U di onabotulinum tossina A (Botox®) e fino a 20 U di abobotulinum tossina A (Dysport®). In alcuni studi sono state impiegate 5 U per via transcutanea con risultati soddisfacenti, mentre in altri il dosaggio è stato modulato in base alla severità della retrazione (2,5–7,5 U). Con tecnica transconiuntivale sono stati impiegati dosaggi tra 2,5 e 10 U, senza evidenza di differenze significative tra le 5 e 10 U in termini di efficacia.^{13,14} La BoNT-A è stata, nella maggior parte degli studi, diluita con soluzione fisiologica priva di conservanti fino a una concentrazione di 5 U/0,1 mL, ottenuta mediante diluizione di 100 U in 2 mL di soluzione fisiologica.

Le principali complicanze riportate sono la ptosi e la diplopia. L'impiego di bassi volumi ad alta concentrazione, distribuiti in due punti distinti e lontani dall'area centrale del muscolo elevatore palpebrale superiore e dal muscolo retto superiore, ha consentito di ottenere risultati soddisfacenti con una bassa incidenza di complicanze.

La durata media dell'effetto è generalmente riportata intorno ai quattro mesi, con un range variabile tra sei settimane e sei mesi. È stato osservato che nei pazienti in fase fibrotica la durata dell'effetto può risultare maggiore rispetto a quelli in fase congestizia, verosimilmente per un minore assorbimento della tossina in condizioni di ridotta vascolarizzazione; al contrario, l'aumentata perfusione nella fase congestizia potrebbe favorire una più rapida diffusione

sistemica e una minore persistenza dell'effetto locale.¹⁵ Nei pazienti che hanno richiesto ulteriori iniezioni per recidiva della retrazione, è stato osservato un prolungamento della durata dell'effetto nelle somministrazioni successive (da circa 5 a 6 mesi). Tale incremento potrebbe essere correlato a un indebolimento o a un'ipotrofia dell'elevatore palpebrale secondari al ridotto utilizzo del muscolo paralizzato in seguito a iniezioni ripetute, nonché a un possibile effetto cumulativo della tossina.

Sebbene la chirurgia rappresenti il gold standard nel trattamento della retrazione palpebrale superiore nella fase post-infiammatoria della TED, il suo impiego nella fase attiva può essere associato a risultati meno prevedibili e a un decorso postoperatorio più complesso. In tale contesto, la tossina botulinica di tipo A costituisce un'opzione terapeutica utile per migliorare temporaneamente la posizione palpebrale e alleviare i sintomi da esposizione durante la fase infiammatoria, caratterizzata da instabilità clinica.¹³ La sua indicazione appare particolarmente appropriata nei pazienti in fase attiva con significativo disagio funzionale o cosmetico, nei soggetti che non sono candidabili alla chirurgia o che intendono posticiparla, nonché nei casi di retrazione severa in attesa di decompressione orbitaria e/o chirurgia dello strabismo prima della correzione palpebrale definitiva.¹⁶ Pur non offrendo la prevedibilità e la stabilità dei risultati chirurgici, la tossina consente una modulazione personalizzata del dosaggio e del sito di iniezione in base alla risposta individuale. Inoltre, la ripetizione del trattamento potrebbe contribuire a ridurre o ritardare il ricorso alla chirurgia.

Epifora funzionale

L'epifora è una condizione cronica che interessa fino al 14% della popolazione di età superiore ai 40 anni e può determinare una significativa

riduzione della qualità di vita nei pazienti, provocando irritazione oculare e visione offuscata. Dal punto di vista eziopatogenetico, l'epifora può essere suddivisa in due grandi categorie: epifora non funzionale, da ridotto deflusso lacrimale, ed epifora funzionale, da ipersecrezione della ghiandola lacrimale.

Per epifora funzionale si intende una disfunzione del drenaggio lacrimale in presenza di pervietà anatomica delle vie lacrimali. Questo fenomeno può essere spiegato dalla teoria della pompa lacrimale: durante l'ammiccamento, la contrazione coordinata dei muscoli palpebrali (orbicolare e retrattori) genera un effetto aspirativo che favorisce il deflusso delle lacrime nel sistema lacrimale. Quando questa pompa fisiologica è compromessa, ad esempio a causa di lassità o malposizione palpebrale, il drenaggio risulta inefficiente. Un ulteriore meccanismo alla base dell'epifora funzionale è rappresentato dall'ipersecrezione lacrimale, spesso mediata da stimoli riflessi. Tra le cause più comuni vi sono l'epifora gustatoria, conseguente a rigenerazione aberrante del VII nervo cranico, e l'epifora riflessa da trauma o irritazione della superficie oculare, entrambe caratterizzate da una produzione lacrimale eccessiva senza ostacoli anatomici al deflusso.¹⁷

La correzione chirurgica della lassità palpebrale orizzontale rappresenta un approccio sicuro ed efficace per migliorare i segni dell'epifora funzionale e mira a ripristinare l'efficienza della pompa lacrimale.¹⁸

Negli ultimi anni è stato proposto l'impiego della BoNT-A per il trattamento dell'epifora mediante iniezione diretta della tossina nel lobo palpebrale della ghiandola lacrimale, poiché l'inibizione del rilascio di acetilcolina dalle fibre parasimpatiche post-gangliari secretomotorie determina una riduzione della secrezione lacrimale.

Le iniezioni possono essere eseguite sia per via

transcutanea che per via transcongiuntivale. Per quanto riguarda la tecnica di iniezione transcongiuntivale, tutti i pazienti ricevono colliri anestetici topici e il margine laterale della palpebra superiore viene everso mentre il paziente guarda verso il basso e controlateralmente, permettendo una buona visualizzazione del lobo palpebrale, nel quale viene quindi iniettata la soluzione. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati includono ptosi transitoria, diplopia, ematoma della ghiandola lacrimale e sindrome dell'occhio secco, con un tasso di complicanze generalmente più alto per l'approccio transcutaneo rispetto a quello transcongiuntivale; quest'ultimo presenta quindi vantaggi significativi, tra cui la visualizzazione diretta della ghiandola lacrimale e l'impiego di dosaggi inferiori, mentre gli svantaggi comprendono la necessità di eversione palpebrale e un aumentato rischio di emorragia sottocongiuntivale.¹⁹

Il dosaggio per le iniezioni nella ghiandola lacrimale varia da 2 a 15 U, con la maggior parte degli studi che riportano dosi comprese tra 2,5 e 5 U.

La durata dell'effetto terapeutico varia tra 4 e 6 mesi, con alcuni casi fino a 12 mesi, e sebbene la durata fisiologica dell'effetto della tossina sulle placche motrici nell'uomo sia generalmente di 2-3 mesi, nelle condizioni mediate dal sistema autonomo, come l'iperidrosi, l'effetto può persistere da 6 a 12 mesi, permettendo la possibilità di richiami semestrali.

La BoNT-A è stata efficacemente impiegata anche nei casi di epifora non funzionale in seguito ad insuccesso di trattamenti medici o chirurgici precedenti, nei pazienti anziani non candidabili alla chirurgia o in presenza di patologie non operabili, come neoplasie nasali e altre malignità. Sebbene la chirurgia dell'epifora migliori la qualità di vita, essa comporta costi elevati e rischi associati, tra cui sanguinamenti, infezioni e

malposizionamenti o estrusione dei tubi, mentre la terapia con tossina botulinica rappresenta un'alternativa sicura, minimamente invasiva ed efficace, adatta sia ai casi di epifora funzionale sia non funzionale, con miglioramento soggettivo dei sintomi.

Entropion spastico

L'entropion spastico è una condizione caratterizzata dall'inversione del margine palpebrale inferiore secondaria a iperattività del muscolo orbicolare dell'occhio, spesso su un substrato di lassità tarso-legamentosa legata all'età. Tale condizione può determinare irritazione cronica della superficie oculare, cheratopatia puntata superficiale ed epifora, con significativo impatto sulla qualità di vita del paziente.

In questo contesto, la BoNT-A rappresenta un'opzione terapeutica efficace e minimamente invasiva, particolarmente utile nei pazienti non candidabili a trattamento chirurgico o come misura temporanea in attesa dell'intervento definitivo. L'iniezione viene generalmente eseguita a livello del muscolo orbicolare pretarsale della palpebra inferiore, con l'obiettivo di ridurre la componente spastica responsabile dell'inversione del margine palpebrale. I dosaggi utilizzati sono generalmente bassi (2,5–5 U di onabotulinumtossinaA), distribuiti in uno o più punti lungo il margine inferiore, evitando la porzione mediale per ridurre il rischio di alterazioni del drenaggio lacrimale. Gli effetti collaterali sono generalmente lievi e transitori ed includono lagoftalmo, ectropion iatrogeno e, più raramente, diplopia per diffusione della tossina ai muscoli estrinseci.

Sebbene il trattamento chirurgico rappresenti la soluzione definitiva nei casi associati a lassità strutturale, la tossina botulinica costituisce un valido approccio terapeutico temporaneo o complementare, soprattutto nei pazienti fragili o in fase preoperatoria.

APPLICAZIONI ESTETICHE PERIOCLARI

L'utilizzo estetico della tossina botulinica nella regione perioculare rappresenta un elemento centrale della pratica oculoplastica, poiché l'oculista, grazie alla conoscenza approfondita dell'anatomia palpebrale e perioculare, può trattare questa regione complessa riducendo al minimo il rischio di alterazioni funzionali. Negli ultimi anni, l'approccio si è evoluto da una logica di semplice denervazione muscolare a una modulazione dinamica selettiva della mimica facciale, basata sull'equilibrio funzionale tra muscoli elevatori e depressori. Questo cambio di paradigma ha consentito di migliorare la naturalezza dei risultati e di ridurre l'incidenza di complicanze.²⁰ La ptosi palpebrale rappresenta una delle complicanze più rilevanti in ambito estetico, generalmente secondaria alla diffusione della tossina al muscolo elevatore della palpebra superiore. Sebbene l'incidenza sia relativamente bassa, essa aumenta in caso di tecnica iniettiva non ottimale o mancato rispetto delle aree di sicurezza anatomica.

Trattamento della regione glabellare e frontale

Il trattamento della regione glabellare coinvolge principalmente il muscolo corrugatore del sopracciglio e il procerico, responsabili delle rughe verticali e orizzontali del terzo superiore del volto. In tale area, l'obiettivo non è la completa paralisi muscolare, ma una riduzione selettiva dell'iperattività depressoria, preservando al contempo la funzione del muscolo frontale.

Nel trattamento della fronte, particolare attenzione deve essere posta alla distribuzione delle iniezioni nel muscolo frontale, unico elevatore del sopracciglio. Un'eccessiva riduzione della sua attività, soprattutto nelle porzioni inferiori, può determinare ptosi sopraccigliare e peggioramento della dermatocalasi.

Negli ultimi anni sono stati proposti approcci più conservativi, definiti “high pattern”, tra cui le tecniche a 6 e 8 punti della regione fronto-glabellare, con l’obiettivo di limitare la diffusione inferiore della tossina al muscolo elevatore e di migliorare la naturalezza del risultato estetico. L’elemento cruciale comune a entrambe le tecniche è lo spostamento craniale dei siti iniettivi rispetto ai pattern tradizionali, rispettando la cosiddetta “linea di sicurezza frontale”, generalmente identificata a circa 1,5–2 cm al di sopra del margine orbitario. Inoltre, anche l’impiego di volumi ridotti ad alta concentrazione contribuisce a contenere la dispersione del farmaco nei tessuti circostanti. Nella tecnica a 6 punti, le iniezioni vengono distribuite tra regione glabellare e porzione superiore del muscolo frontale. Le infiltrazioni a livello del complesso corrugatore-procero vengono eseguite rispettando i piani profondi appropriati, mentre le iniezioni nel muscolo frontale sono posizionate esclusivamente nel terzo superiore della fronte. Questo consente di ottenere un effetto di distensione delle rughe mantenendo attiva la componente inferiore del frontale.

La tecnica a 8 punti si inserisce nello stesso razionale, ma prevede una distribuzione più ampia e omogenea della tossina, con un maggiore frazionamento della dose totale. L’aumento del numero di siti iniettivi consente infatti di ridurre la quantità somministrata per singolo punto, limitando la diffusione locale e migliorando il controllo dell’effetto. In questo contesto, il trattamento non è più focalizzato su singoli muscoli isolati, ma si configura come una modulazione globale del terzo superiore del volto, in cui il complesso glabellare e frontale superiore vengono trattati in modo sinergico.

Dal punto di vista clinico, queste tecniche risultano particolarmente vantaggiose nei pazienti considerati a rischio, come quelli con fronte

bassa, sopracciglio ipotonico o eccesso cutaneo palpebrale. In tali condizioni, anche una minima riduzione dell’attività del frontale inferiore può tradursi in un peggioramento significativo dell’aspetto funzionale ed estetico. L’approccio “alto” consente invece di mantenere un adeguato tono residuo del muscolo elevatore, preservando l’apertura dello sguardo.

Trattamento della regione periorbitale laterale

Le rughe periorbitali laterali, comunemente note come “zampe di gallina”, sono determinate dalla contrazione della porzione laterale del muscolo orbicolare dell’occhio. Il trattamento prevede iniezioni superficiali e distribuite radialmente, evitando una diffusione eccessiva verso i muscoli estrinseci oculari. Un’iniezione troppo mediale o profonda può determinare complicanze quali diplopia, alterazioni della dinamica palpebrale ed occhio secco. Recentemente, l’impiego di microiniezioni intradermiche a basse dosi (“microbotulino”) è stato proposto per il miglioramento della qualità cutanea periorbitale, con effetti su texture, elasticità e secrezione sebacea, ampliando ulteriormente le indicazioni estetiche della tossina.

Rimodellamento del sopracciglio

La tossina botulinica consente inoltre un rimodellamento fine del sopracciglio, modulandone la posizione attraverso il bilanciamento tra muscoli elevatori (frontale) e depressori (corrugatore, procero, orbicolare laterale). Il cosiddetto “chemical brow lift” si ottiene mediante un indebolimento selettivo della componente depressoria laterale, con conseguente elevazione relativa della coda del sopracciglio. Tale approccio richiede una valutazione pre-trattamento accurata, considerando morfologia del sopracciglio, asimmetrie e grado di lassità cutanea.

Conclusioni

La tossina botulinica di tipo A rappresenta uno strumento imprescindibile per il chirurgo oculoplastico moderno. La sua versatilità, sicurezza ed efficacia, supportate da una vasta

letteratura scientifica, ne fanno una risorsa terapeutica di primo piano sia in ambito funzionale che estetico, a condizione che venga utilizzata con competenza, rigore anatomico e approccio evidence-based.

REFERENCES

1. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:734–770.
2. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev.* 1981;33:155–188.
3. Sugiyama H. Clostridium botulinum neurotoxin. *Microbiol Rev.* 1980;44:419–448.
4. Giacometti JN, Yen MT. Update on botulinum toxins in oculofacial plastic surgery. *Int Ophthalmol Clin.* 2013;53:21–31.
5. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol.* 2001;8 (suppl 5):21–29.
6. Walker TJ, Dayan SH. Comparison and overview of currently available neurotoxins. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:31–39.
7. Lai KKH. The good toxin: 10 years of experience with botulinum toxin A in the treatment of benign essential blepharospasm. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(3):1345-1350.
8. Rayess YA. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm: A systematic review and an algorithmic approach. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(1-2):107-114
9. Ozzello DJ. Botulinum Toxins for Treating Essential Blepharospasm and Hemifacial Spasm. *Int Ophthalmol Clin.* 2018; 58(1):49-61.
10. Noor MA. Botulinum Toxin Injection for Hemifacial Spasm and Benign Essential Blepharospasm: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Pretarsal and Preseptal Injection Techniques. *Aesthetic Plast Surg.* 2025; 49(13): 3618-3628.
11. Weiss D. Health-related quality of life outcomes from botulinum toxin treatment in hemifacial spasm. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10:211–216.
12. Ozturk Karabulut G. An algorithm for Botulinum toxin A injection for upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease: long-term results. *Orbit.* 2021;40(5):381-388.
13. Morgenstern KE. Botulinum toxin type a for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2004;20:181–185.
14. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology.* 2002;109:1183–1187.
15. Costa PG, Saraiva FP, Pereira IC, et al. Comparative study of Botox injection treatment for upper eyelid retraction with 6-month follow-up in patients with thyroid eye disease in the congestive or fibrotic stage. *Eye (Lond)* 2009; 23:767–773.
16. Kazim M, Gold KG. A review of surgical techniques to correct upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22(5):391-3.
17. Jeffers J. Lacrimal gland botulinum toxin injection for epiphora management. *Orbit.* 2022; 41829.150-161.
18. Maroto Rodríguez B. Treatment for functional epiphora with botulinum toxin-A versus lateral tarsal strip in a randomized trial. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2022; 97(10):549-557.
19. Girard B, Piaton J-M, Keller P, Nguyen TH. Botulinum neurotoxin A injection for the treatment of epiphora with patent lacrymal ducts. *J Fr Ophthalmol.* 2018;41(4):343–349. doi:10.1016/j.jfo.2017.11.010.
20. M. Signorini. OnabotulinumtoxinA from lines to facial reshaping: A new Italian consensus report. *J Cosmet Dermatol.* 2022. 21(2):550-563. doi: 10.1111/jocd.14728. Epub 2022 Jan 20.



Federico Procopio^{1,2}, Emanuela Aragona^{1,2}, Matteo Pederzoli^{2,3}, Giulio Ferrari^{1,2,3}

¹ Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

² Unità di Oftalmologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

³ Eye Repair Lab, Divisione di Neuroscienze, IRCCS Ospedale San Raffaele Scientific, Milano



Dolore oculare cronico nella malattia dell'occhio secco

Abstract: La malattia dell'occhio secco (DED) può manifestarsi con dolore cronico della superficie oculare (COSP), espressione dell'interazione tra infiammazione e disfunzione neurosensoriale periferica e centrale. Nella DED, instabilità del film lacrimale, iperosmolarità e mediatori infiammatori aumentano l'eccitabilità delle afferenze trigeminali corneali, favorendo sensibilizzazione periferica. La persistenza dello stimolo può indurre sensibilizzazione centrale, spiegando la dissociazione tra sintomi e segni. Il dolore può presentare componenti nocicettive, neuropatiche e nociplastiche, spesso sovrapposte. L'inquadramento richiede anamnesi mirata, esame della superficie oculare, test del film lacrimale e colorazione, con supporto, quando indicato, di estesiometri, microscopia confocale e test con anestetico topico. I questionari usati per la DED caratterizzano poco il dolore, perciò ulteriori questionari come l'OPAS, NPSI-eye, DN4, PainDETECT e scale per sensibilizzazione centrale, sonno, umore e fatica integrano la valutazione. Il trattamento deve essere meccanicistico e multimodale, combinando terapie della superficie oculare e, nei fenotipi con anche componente neuropatici e nociplastici, approcci sistemici e multidisciplinari.

Keywords: Malattia dell'occhio secco; dolore cronico della superficie oculare; dolore nocicettivo; dolore neuropatico; dolore nociplastico; questionari; approccio multidisciplinare.

Introduzione

La malattia dell'occhio secco (dry eye disease, DED) è una patologia multifattoriale della superficie oculare caratterizzata da perdita dell'omeostasi del film lacrimale, con instabilità, iperosmolarità, infiammazione, danno della superficie oculare e, in modo rilevante, anomalie neurosensoriali. L'inclusione delle "neurosensory abnormalities" nella definizione moderna spiega perché, in una quota di pazienti, la disabilità sia dominata dal dolore (bruciore, puntura, fotofobia, dolore evocato da vento o schermo) con una dissociazione anche marcata tra sintomi e segni.

Il dolore cronico della superficie oculare (chronic ocular surface pain, COSP), definito come

una sensazione di dolore percepita come proveniente dalla superficie oculare che persiste per più di 3 mesi, è l'esito di un'interazione tra infiammazione locale e disfunzione neurosensoriale periferica e, in alcuni casi, centrale.

Caratteristiche biomolecolari e neurofisiologiche del dolore nella DED

La cornea è un distretto ad altissima densità di afferenze trigeminali: le terminazioni libere decorrono nello stroma anteriore, attraversano la membrana di Bowman e terminano nell'epitelio, dove sono esposte a stimoli meccanici, chimici e termici. Nella DED, l'alterazione dell'omeostasi della superficie oculare rende queste terminazioni più eccitabili e favorisce la persistenza del

segnale doloroso.

Le afferenze corneali includono meccano-recettori (20% della popolazione sensoriale totale), recettori polimodali (70% della popolazione sensoriale totale) e recettori del freddo (10% della popolazione sensoriale totale).

A livello molecolare, la trasduzione dipende dall'attivazione di canali ionici sensibili a stimoli fisici e chimici, tra cui la famiglia dei canali TRP (Transient Receptor Potential), in particolare TRPV1 e TRPA1 per stimoli termici e chimici e TRPM8 per stimoli freddi, e canali come ASIC (Acid-Sensing Ion Channels), oltre a recettori per mediatori infiammatori, come citochine. L'attivazione di questi canali determina la depolarizzazione della membrana degli assoni periferici, avviando la trasmissione dolorosa lungo le vie trigeminali.

La DED, soprattutto se persistente, crea un microambiente ricco di mediatori infiammatori, come prostaglandine (PG), adenosina trifosfato (ATP), sostanza P, MMP-9 (Matrix Metalloproteinases-9), ROS (Reactive Oxygen Species), NGF (Nerve Growth Factor) e citochine pro-infiammatorie, tra cui interleuchine (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, and IL-17) e TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α). Questi segnali, insieme ad altri stimoli come l'iperosmolarità e stimoli ambientali, inducono alterazioni dell'attività dei canali ionici dei neuroni sensitivi, determinando delle soglie di attivazione ridotte e una maggiore eccitabilità, entrando nel contesto di ciò che viene definito sensibilizzazione periferica. In parallelo, l'ambiente infiammatorio coinvolge cellule immunitarie, quali linfociti T, macrofagi e neutrofili che rilasciano ulteriori mediatori, amplificando questa condizione.

Oltre a mediatori pro-infiammatori, esistono mediatori anti-infiammatori, come i mediatori lipidici resolvine e protectine, derivati dagli acidi grassi omega-3 e omega-6, che hanno mostrato,

in modelli sperimentali e in studi su umani, capacità di ridurre infiltrato infiammatorio, modulare l'espressione di COX-2, preservare barriera epiteliale e cellule calciformi, e migliorare parametri funzionali (inclusa la produzione lacrimale). Poiché l'infiammazione cronica sostiene la sensibilizzazione periferica, i difetti di risoluzione possono contribuire alla persistenza del dolore. Quando l'attivazione nocicettiva persiste, i circuiti centrali (neuroni di secondo ordine) del trigemino, localizzati a livello del sistema nervoso centrale (SNC), possono sviluppare una risposta alterata chiamata sensibilizzazione centrale, definita come ipersensibilità dolorifica che può derivare da un abbassamento delle soglie di attivazione e un'amplificazione anomala del segnale all'interno del SNC.

Sul piano biomolecolare, in maniera analoga a quanto avviene nella sensibilizzazione periferica, sono state riportate modifiche dell'espressione e funzione di canali ionici, alterazioni di neuromodulatori e neurotrasmettitori, così come alterazioni di trasmissione del segnale intracellulare.

Nella DED questo meccanismo fornisce una spiegazione neurofisiologica alla frequente discordanza tra severità dei sintomi e reperti clinici, e alla tendenza di alcuni pazienti a mantenere dolore anche dopo un adeguato controllo dei segni di superficie.

Varianti genetiche che influenzano infiammazione e modulazione del dolore, come polimorfismi di COMT (Catechol-O-Methyl Transferase) o in geni di citochine proinfiammatorie, quali IL-1 β e recettore di IL-6, sono state associate a fenotipi sintomatologici e, in alcune popolazioni, a sintomi dell'occhio secco. Pur essendoci solo dati limitati, queste evidenze supportano la teoria che la transizione verso dolore persistente e la DED dipenda anche da una suscettibilità individuale.

Classificazione del dolore

La revisione della definizione di dolore proposta dall'International Association for the Study of Pain (IASP) sottolinea che il dolore è un'esperienza personale distinta dalla nocicezione e che non può essere dedotto unicamente dall'attività delle vie sensoriali o dall'evidenza di danno tissutale, riconoscendone i suoi aspetti multidimensionali. Questa cornice è particolarmente utile nel DED, dove il dolore può essere presente anche quando la superficie oculare appare relativamente "in quiete" o quando la sintomatologia eccede ciò che ci si attenderebbe dai segni clinici.

Il dolore nocicettivo deriva dall'attività dei nocicettori in risposta a uno stimolo nocivo (per esempio, un trauma, dopo chirurgia, o anche cheratite puntata). Per quanto riguarda la superficie oculare il dolore nocicettivo è generato dal danno dei tessuti o cellule in risposta ad uno stimolo fisico o chimico e tende ad essere transiente. Nel paziente con malattia dell'occhio secco tende a correlare in parte con instabilità del film lacrimale, staining degli epitelii corneale e congiuntivale, irregolarità della superficie congiuntivale bulbare e palpebrale, disfunzione delle ghiandole di Meibomio e aumento dei marker di infiammazione. È spesso descritto come irritazione persistente, sensazione di corpo estraneo, prurito e secchezza.

Il dolore neuropatico è, invece, definito come dolore conseguente a lesione o malattia del sistema somatosensoriale, può essere avvertito in aree senza danni tissutali ed è più probabile che sia cronico.

Nel DED gli stessi fattori scatenanti del dolore nocicettivo possono, secondo i meccanismi poc'anzi descritti di sensibilizzazione periferica e centrale, evolvere verso un dolore di natura neuropatica.

Il profilo sintomatologico è spesso caratterizzato

da bruciore intenso, scosse elettriche, parestesie (formicolio, intorpidimento), dolore spontaneo e risposta dolorosa esagerata a stimoli normalmente non nocivi (come la fotoallodinia) e a stimoli nocivi sopra la soglia (come l'iperalgia al vento).

In aggiunta, nel 2016 è stato proposto il termine di dolore nociplastico per indicare una terza categoria di dolore che deriva da un'alterazione della nocicezione nonostante non vi siano evidenze di un danno tissutale effettivo o potenziale che causi l'attivazione dei nocicettori periferici, né di malattie o lesioni del sistema somatosensoriale. È una categoria fenotipica che esprime dei processi multifattoriali che possono originare da diversi meccanismi sia ascendenti, come un trigger neuropatico o nocicettivo periferico che determina sensibilizzazione centrale, che discendenti guidati dal SNC. Tutto ciò dimostra come categorizzare il dolore in un singolo gruppo meccanicistico è un'ipersemplificazione e spesso si ha davanti un quadro di dolore misto con una sovrapposizione di meccanismi. In generale, i pazienti che hanno esperienza di questa tipologia di dolore possono avere anche altri sintomi suggestivi di un coinvolgimento del SNC, come fatica, disturbi del sonno e disturbi dell'umore, oltre all'ipersensibilità a stimoli sensoriali. Il dolore nociplastico è stato descritto in condizioni quali fibromialgia, emicrania, sindrome da dolore regionale complesso o sindrome dell'intestino irritabile (IBS), le quali sono state associate al COSP.

Diagnosi ed inquadramento clinico nel paziente con DED e dolore cronico

Il presupposto per il corretto inquadramento del COSP è che non bisogna considerarlo un'entità unica, ma un fenotipo sostenuto da meccanismi diversi. Identificare il tipo di dolore principalmente coinvolto è la chiave per la gestione di

questo tipo di condizione.

La valutazione della componente nocicettiva coinvolge un esame obiettivo oculistico completo che deve ricercare le cause di discontinuità del film lacrimale e di danno epiteliale. Occorre eseguire una valutazione completa alla lampada a fessura, valutare anomalie palpebrali e congiuntivali, esami del film lacrimale e staining corneale e congiuntivale.

Per quanto riguarda la componente neuropatica, la fase iniziale è anamnestica individuando i sintomi neuropatici, come bruciore "elettrico", formicolio, intorpidimento, dolore spontaneo e dolore evocato da stimoli innocui (vento, luce). In parallelo, è utile chiedere durata, pattern della sintomatologia e fattori di modulazione. Una recente revisione sul COSP raccomanda l'uso di questionari di screening per migliorare l'inquadramento, pur riconoscendo che non tutti sono validati specificamente per COSP (come discusso più avanti nel testo).

La sensibilità corneale può essere valutata con estesiometri corneali. Nei pazienti con DED sono descritti pattern differenti, iposensibilità o ipersensibilità, probabilmente espressione di eterogeneità fenotipica o di fase di malattia. La microscopia confocale in vivo può evidenziare alterazioni del plesso subbasale e segni di rigenerazione anomala, inclusa la presenza di microneuromi.

Utile e con implicazioni sia diagnostiche che terapeutiche è valutare la risposta a un anestetico topico. Il sollievo dopo l'instillazione orienta verso un meccanismo prevalentemente periferico, mentre una risposta incompleta o assente suggerisce una sensibilizzazione centrale. Dunque, è un test che aiuta nel distinguere i meccanismi di dolore neuropatico coinvolti, periferico o centrale.

Per la componente nociplastica, nessun questionario permette di fare diagnosi da solo, la

diagnosi resta clinica e si basa su anamnesi, sintomi somatici e psicologici associati e proporzionalità rispetto allo stimolo periferico. È utile considerare ulteriori indagini per escludere altre cause, stando attenti ad evitare test non necessari e un'ipermedicalizzazione.

Questionari e scale per caratterizzare il dolore nella DED

Un limite dei questionari tradizionali della malattia dell'occhio secco, come l'Ocular Surface Disease Index (OSDI) e il Dry Eye Questionnaire 5 (DEQ5), è la scarsa capacità di indagare e differenziare la componente dolorifica. Per questo motivo, nel paziente con dolore cronico è razionale integrare ulteriori questionari e scale.

L'Ocular Pain Assessment Survey (OPAS) è uno strumento specifico sviluppato per quantificare e monitorare il dolore corneale e della superficie oculare. Valuta intensità, caratteristiche del dolore e interferenza su attività e qualità di vita. Consente una misura ripetibile del dolore, da utilizzare insieme alle metriche di superficie per monitorare il paziente durante i follow-up. Validità e affidabilità sono state riportate in studi dedicati al dolore corneale e al dolore della superficie oculare.

Il Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) adattato per dolore oculare (NPSI-eye). NPSI-eye deriva dalla modifica del NPSI per rendere gli item pertinenti al dolore oculare. È orientato a quantificare la componente neuropatica (bruciore, scosse elettriche, parestesie, dolore evocato), fornendo una misura utile per stratificare il paziente e per monitorare la risposta a trattamenti neuromodulatori.

Il Douleur neuropathique 4 (DN4) e il PainDETECT sono strumenti ampiamente utilizzati per migliorare diagnosi e terapia del dolore neuropatico in diversi distretti. Nel contesto oculare possono essere utili come primo filtro, con la

consapevolezza dei limiti di trasferibilità e della necessità di integrare il dato con anamnesi, esame obiettivo e test di superficie.

In presenza di comorbidità dolorose sistemiche, scale non specifiche, come per il Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), possono affiancare gli strumenti oculari per catturare intensità, qualità e componenti del dolore, migliorando il dialogo con specialisti del dolore. Per quanto riguarda i questionari sul dolore nociplastico sono stati proposti strumenti brevi per lo screening di ansia e depressione (es. Patient Health Questionnaire-4), scale per la sensibilizzazione centrale (es. Central Sensitisation Inventory), i criteri per fibromialgia come surrogati del contributo nociplastico (es. 2011 Fibromyalgia Survey Criteria) e questionari per indagare il sonno e fatica (es. Pittsburgh Sleep Quality Index, Multidimensional Fatigue Inventory). In pazienti con DED, tali strumenti potrebbero aiutare a quantificare il coinvolgimento sistemico e a pianificare un percorso multidisciplinare, ricordando che nessuna soglia di questionario sostituisce il giudizio clinico.

Trattamento: approccio multimodale

La gestione efficace del dolore cronico nella DED richiede di riconoscere e trattare le cause sottostanti alla condizione dolorosa, identificare componenti neuropatiche e nociplastiche e monitorare in maniera adeguata il paziente durante i follow-up.

In presenza di segni di DED attiva e dolore nocicettivo, l'obiettivo è ripristinare omeostasi del film lacrimale e ridurre infiammazione, tramite igiene palpebrale, lacrime artificiali, steroidi topici, immunomodulatori topici (ciclosporina), colliri a base di emocomponenti. In caso di dolore causato da anomalie delle palpebre e della congiuntiva (come ectropion, entropion e pterigio) il trattamento indicato è quello chirurgico.

Quando il dolore presenta caratteristiche neuropatiche o persiste nonostante controllo delle cause periferiche, l'approccio deve includere ulteriori trattamenti, nessuno dei quali è stato tuttavia validato da studi randomizzati controllati. In caso di mancata risposta alle terapie topiche o in casi di sensibilizzazione centrale può essere indicata una valutazione neurologica da parte di uno specialista della terapia del dolore. La Letteratura internazionale ha evidenziato, infatti, l'utilità di terapie sistemiche per il dolore neuropatico, come antiepilettici (gabapentin, pregabalin), antidepressivi triciclici, antagonisti oppioidi (naltrexone) e SNRI (duloxetina o venlafaxina). Terapie che in studi non controllati hanno dimostrato un'efficacia nel COSP, con eccezione degli SNRI per cui non esistono studi. Altre opzioni terapeutiche sono la stimolazione elettrica transcutanea dei nervi, la tossina botulinica di tipo A e quando le terapie convenzionali falliscono anche procedure come blocchi nervosi periferici. Si tratta di procedure da valutare con cautela e da graduare in base alla severità dei sintomi, considerando i potenziali effetti collaterali.

Nei pazienti in cui il dolore è sproporzionato, fluttuante, associato a fatica, disturbi del sonno e dell'umore, la componente nociplastica può essere presente. In tale scenario, un approccio multimodale è fondamentale, con strategie dirette all'educazione del paziente, strategie non farmacologiche per sonno, benessere psicologico e buone abitudini di vita, come esercizio fisico adattato, tecniche cognitive-comportamentali, gestione dello stress, e l'uso selettivo di farmaci che agiscono sul SNC (triciclici, SNRI, gabapentinoidi) con cautela per effetti collaterali. Nel paziente con la DED ciò si traduce nel gestire, oltre alla condizione periferica, anche le comorbidità presenti in una collaborazione multidisciplinare.

Il monitoraggio dovrebbe combinare indicatori

di superficie oculare con questionari sul dolore e sulla qualità della vita con lo screening di sintomi sistemici quando indicato.

Conclusioni

Recenti studi riguardo il dolore oculare cronico dimostrano la presenza di dolore di origine variabile (nocicettivo, neuropatico e nociplastico), con diverse implicazioni diagnostiche e terapeutiche. Queste tre entità possono coesistere e alimentarsi reciprocamente in pazienti

con patologie della superficie oculare. Un approccio clinico coerente con le evidenze deve innanzi tutto cercare di raggiungere una diagnosi corretta, distinguendo il tipo di dolore e, se possibile, la sua sede (periferico o centrale). I questionari ed una attenta valutazione clinica sono fondamentali in questa prima fase. Una volta raggiunta la diagnosi, si potrà avviare una terapia, che includerà farmaci di competenza oculistica (colliri) e/o neurologica per il controllo del dolore centrale.

REFERENCES

- 1) Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):276-283.
- 2) Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2015 Jun;156(6):1003-1007.
- 3) Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003 May;76(5):521-542.
- 4) Guthoff RF, Wiens H, Hahnel C, et al. Epithelial innervation of human cornea: a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea.* 2005 Jul;24(5):608-613.
- 5) Rosenthal P, Borsook D. The corneal pain system. Part I: the missing piece of the dry eye puzzle. *Ocul Surf.* 2012 Jan;10(1):2-14.
- 6) Mergler S, Valtink M, Coulson-Thomas VJ, et al. TRPV channels mediate temperature-sensing in human corneal endothelial cells. *Exp Eye Res.* 2010 Jun;90(6):758-770.
- 7) Reinach PS, Mergler S, Okada Y, et al. Ocular transient receptor potential channel function in health and disease. *BMC Ophthalmol.* 2015 Dec 17;15 Suppl 1(Suppl 1):153.
- 8) Parra A, Madrid R, Echevarria D, et al. Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. *Nat Med.* 2010 Dec;16(12):1396-1399.
- 9) Callejo G, Castellanos A, Castany M, et al. Acid-sensing ion channels detect moderate acidifications to induce ocular pain. *Pain.* 2015 Mar;156(3):483-495.
- 10) Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, et al. The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Curr Med Res Opin.* 2013 Sep;29(9):1127-1135.
- 11) Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:1-32.
- 12) Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, et al. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea.* 2009 Oct;28(9):1023-1027.
- 13) Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, et al. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. *Arch Ophthalmol.* 2011 Aug;129(8):981-986.
- 14) Chotikavanich S, de Paiva CS, Li DQ, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jul;50(7):3203-3209.
- 15) Wakamatsu TH, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjögren syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jan 7;54(1):201-210.
- 16) Stern ME, Gao J, Schwalb TA, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Aug;43(8):2609-2614.
- 17) Serhan CN, Petasis NA. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem Rev.* 2011 Oct 12;111(10):5922-5943.
- 18) Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P, et al. A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta Ophthalmol.* 2011 Nov;89(7):e591-e597.
- 19) Cortina MS, He J, Russ T, et al. Neuroprotectin D1 restores corneal nerve integrity and function after damage from experimental surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jun 12;54(6):4109-4116.

- 20) de Paiva CS, Schwartz CE, Gjørstrup P, et al. Resolvin E1 (RX-10001) reduces corneal epithelial barrier disruption and protects against goblet cell loss in a murine model of dry eye. *Cornea*. 2012 Nov;31(11):1299-1303.
- 21) Li N, He J, Schwartz CE, et al. Resolvin E1 improves tear production and decreases inflammation in a dry eye mouse model. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Oct;26(5):431-439.
- 22) Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sci*. 2004 Apr 9;74(21):2605-2610.
- 23) Waxman SG, Zamponi GW. Regulating excitability of peripheral afferents: emerging ion channel targets. *Nat Neurosci*. 2014 Feb;17(2):153-163.
- 24) Galor A, Feuer W, Lee DJ, et al. Ocular surface parameters in older male veterans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Feb 19;54(2):1426-1433.
- 25) Diatchenko L, Nackley AG, Tchivileva IE, et al. Genetic architecture of human pain perception. *Trends Genet*. 2007 Dec;23(12):605-613.
- 26) Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*. 2006 Dec 5;125(3):216-224.
- 27) Na KS, Mok JW, Kim JY, et al. Proinflammatory gene polymorphisms are potentially associated with Korean non-Sjogren dry eye patients. *Mol Vis*. 2011;17:2818-2823.
- 28) Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982.
- 29) Mehra D, Cohen NK, Galor A. Ocular Surface Pain: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther*. 2020 Sep;9(3):1-21.
- 30) Dermer H, Lent-Schochet D, Theotoka D, et al. A Review of Management Strategies for Nociceptive and Neuropathic Ocular Surface Pain. *Drugs*. 2020 Apr;80(6):547-571.
- 31) Galor A, Levitt RC, Felix ER, et al. Neuropathic ocular pain: an important yet undervalued feature of dry eye. *Eye (Lond)*. 2015 Mar;29(3):301-312.
- 32) Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016 Jul;157(7):1382-1386.
- 33) Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2098-2110.
- 34) Aykut V, Elbay A, Uçar IÇ, et al. Corneal sensitivity and subjective complaints of ocular pain in patients with fibromyalgia. *Eye (Lond)*. 2018 Apr;32(4):763-767.
- 35) Farhangi M, Diel RJ, Buse DC, et al. Individuals with migraine have a different dry eye symptom profile than individuals without migraine. *Br J Ophthalmol*. 2020 Feb;104(2):260-264.
- 36) Galor A, Hamrah P, Haque S, et al. Understanding chronic ocular surface pain: An unmet need for targeted drug therapy. *Ocul Surf*. 2022 Oct;26:148-156.
- 37) Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):456-466.
- 38) Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jan;48(1):173-181.
- 39) Situ P, Simpson TL, Fonn D, et al. Conjunctival and corneal pneumatic sensitivity is associated with signs and symptoms of ocular dryness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jul;49(7):2971-2976.
- 40) Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *Ocul Surf*. 2017 Jan;15(1):15-47.
- 41) Crane AM, Feuer W, Felix ER, et al. Evidence of central sensitisation in those with dry eye symptoms and neuropathic-like ocular pain complaints: incomplete response to topical anaesthesia and generalised heightened sensitivity to evoked pain. *Br J Ophthalmol*. 2017 Sep;101(9):1238-1243.
- 42) Dieckmann G, Goyal S, Hamrah P. Neuropathic Corneal Pain: Approaches for Management. *Ophthalmology*. 2017 Nov;124(11 Suppl):S34-S47.
- 43) Qazi Y, Hurwitz S, Khan S, et al. Validity and Reliability of a Novel Ocular Pain Assessment Survey (OPAS) in Quantifying and Monitoring Corneal and Ocular Surface Pain. *Ophthalmology*. 2016 Jul;123(7):1458-1468.
- 44) Farhangi M, Feuer W, Galor A, et al. Modification of the Neuropathic Pain Symptom Inventory for use in eye pain (NPSI-Eye). *Pain*. 2019 Jul;160(7):1541-1550.
- 45) Galor A, Covington D, Levitt AE, et al. Neuropathic Ocular Pain due to Dry Eye is Associated with Multiple Comorbid Chronic Pain Syndromes. *J Pain*. 2016 Mar;17(3):310-318.
- 46) Ebrahimiadib N, Yousefshahi F, Abdi P, et al. Ocular Neuropathic Pain: An Overview Focusing on Ocular Surface Pains. *Clin Ophthalmol*. 2020 Sep 25;14:2843-2854.

- 47) Jacobs DS. *Diagnosis and Treatment of Ocular Pain: the Ophthalmologist's Perspective*. *Curr Ophthalmol Rep*. 2017 Dec;5(4):271-275.
- 48) Goyal S, Hamrah P. *Understanding Neuropathic Corneal Pain--Gaps and Current Therapeutic Approaches*. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(1-2):59-70.
- 49) Aggarwal S, Kheirkhah A, Cavalcanti BM, et al. *Autologous Serum Tears for Treatment of Photoallodynia in Patients with Corneal Neuropathy: Efficacy and Evaluation with In Vivo Confocal Microscopy*. *Ocul Surf*. 2015 Jul;13(3):250-262.
- 50) Morkin MI, Hamrah P. *Efficacy of self-retained cryopreserved amniotic membrane for treatment of neuropathic corneal pain*. *Ocul Surf*. 2018 Jan;16(1):132-138.
- 51) Small LR, Galor A, Felix ER, et al. *Oral Gabapentinoids and Nerve Blocks for the Treatment of Chronic Ocular Pain*. *Eye Contact Lens*. 2020 May;46(3):174-181.
- 52) Dieckmann G, Ozmen MC, Cox SM, et al. *Low-dose naltrexone is effective and well-tolerated for modulating symptoms in patients with neuropathic corneal pain*. *Ocul Surf*. 2021 Apr;20:33-38.
- 53) Ozmen MC, Dieckmann G, Cox SM, et al. *Efficacy and tolerability of nortriptyline in the management of neuropathic corneal pain*. *Ocul Surf*. 2020 Oct;18(4):814-820.
- 54) Hansson P, Ekblom A. *Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) as compared to placebo TENS for the relief of acute oro-facial pain*. *Pain*. 1983 Feb;15(2):157-165.
- 55) Wheeler A, Smith HS. *Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications*. *Toxicology*. 2013 Apr 5;306:124-146.



Amedeo Lucente

Oculista Libero Professionista



Dati strutturali e danno alle cellule gangliari retiniche

Abstract: Le alterazioni strutturali e funzionali spesso si sovrappongono nel campo medico. Le patologie oftalmologiche non sono indenni da tali sovrapposizioni, le cellule gangliari retiniche in special modo. Nella neuroretina una diagnosi causale del danno delle cellule gangliari retiniche è spesso difficile, multiforme eziologicamente. Le strumentazioni moderne e sofisticate non facilitano sempre la fine diagnosi, specialmente negli stadi medio-avanzati del danno gangliare. Lo scopo di questo breve report è di sollecitare l'attenzione verso la diagnosi differenziale nella pratica clinica oftalmologica sulle cause dei deficit delle cellule gangliari retiniche. Spesso si trascurano e sottovalutano le cause sistemiche, inerenti le patologie del sistema nervoso centrale. Si indirizza prevalentemente l'interesse verso la patologia glaucomatosa, che indubbiamente costituisce terreno di più frequente riscontro per i deficit delle cellule gangliari retiniche, trascurando le altre noxe del sistema nervoso centrale che di frequente le coinvolgono come privilegiato bersaglio.

Abbreviazioni e Keywords: RGCs Retinal Ganglion Cells, GCT Ganglion Cell Thickness, GON Glaucomatous Optic Neuropathy, ONH Optic Nerve Head, RNFL Retinal Nerve Fiber Layer, TNF Tumor Necrosis Factor, TRD Transneuronal Retrograde Degeneration.

Introduzione

Il dato strutturale e quello funzionale in medicina sono stati spesso indagati e messi a confronto tra loro per meglio comprendere la diagnosi, il follow-up e la prognosi delle varie patologie. Le alterazioni istologiche e anatomiche dovrebbero corrispondere ad altrettanti e proporzionali deficit funzionali. Non è sempre facile e agevole trovare strette relazioni tra danno strutturale e conseguente deficit funzionale. Il dualismo struttura/funzione nel glaucoma ha caratterizzato fortemente numerosi studi e influenzato le nostre conoscenze [1→3].

Il biologo D'Arcy W. Thompson (1860–1948), autore di "On Growth and Form", è considerato tra i precursori di quella disciplina oggi definita bio-matematica.

Nella prima stesura del suo libro di 793 pagine del 1917, diventate 1116 nella seconda del 1942, illustra in maniera puntuale un campionario di analogie tra strutture e morfologie create in natura [4].

Tra l'altro afferma: "L'armonia del mondo si manifesta nella forma e nel numero, e il cuore e l'anima e tutta la poesia della filosofia naturale si incarnano nel concetto della bellezza matematica. Tale è la perfezione della bellezza matematica che ciò che più è aggraziato e regolare, insieme è più utile e perfetto".

Il paragone tra struttura e funzione dal mondo naturale e le patologie mediche è stato spontaneo, del tutto immediato. La medicina si è sempre ispirata alla natura nelle sue più varie forme ed aspetti. L'imaging tomografico è stato

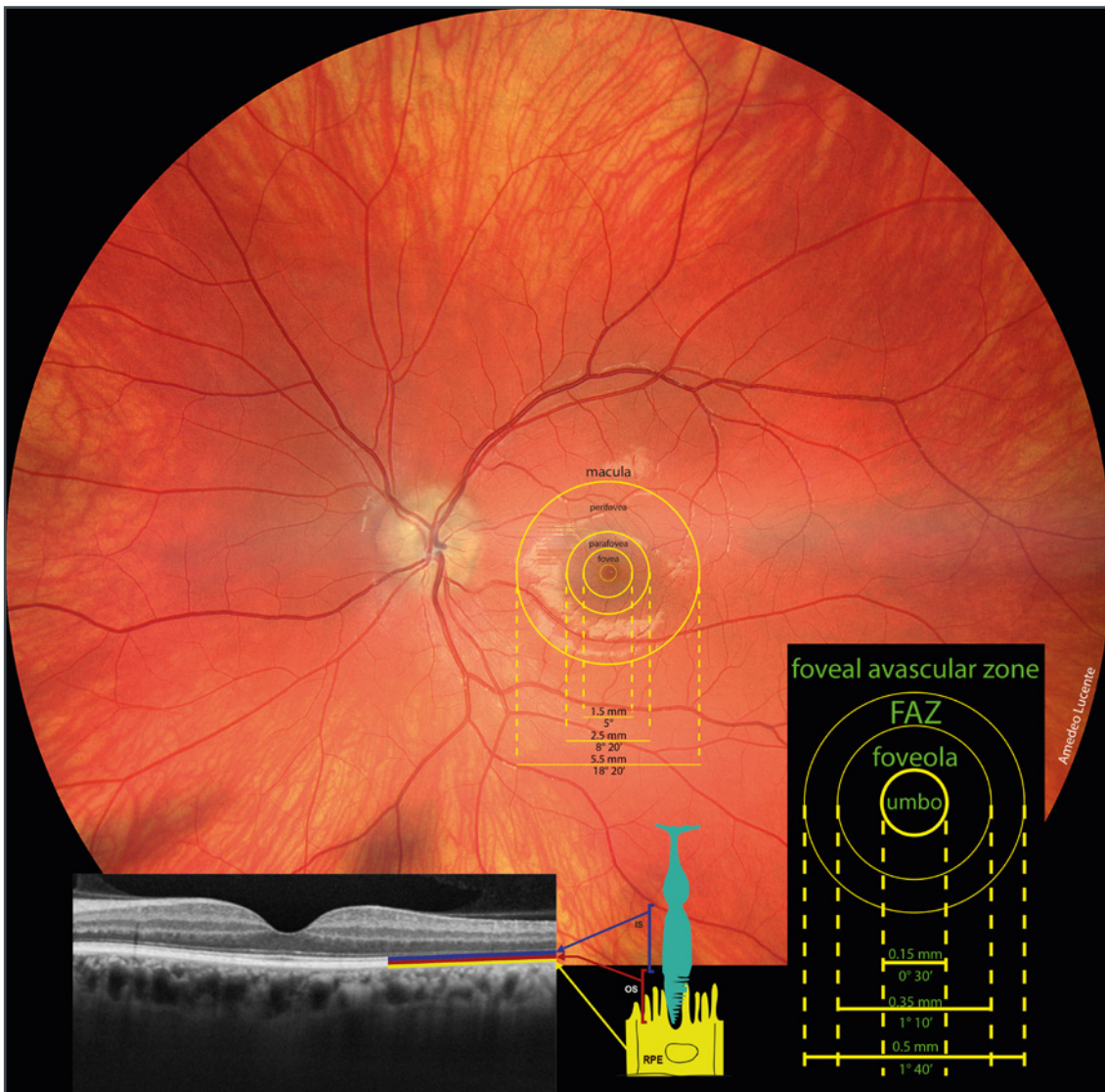


Figura 1 - Imaging retinico effettuata con Claus 500 Zeiss one shot. Sovrapposizione grafica della FAZ, foveal avascular zone, rapporti EPR- coni, e scansione tomografica B-Scan 6 mm.

il punto di svolta, ha rivalutato la diagnosi strutturale facendola assurgere a dato diagnostico e prognostico non solo nelle patologie retiniche ma anche nel glaucoma.

La testa del nervo ottico ONH, Optic Nerve Head, e lo strato delle fibre nervose peripapillari RNFL, Retinal Nerve Fiber Layer, sono i target principali strutturali di molti studi sulla malattia iperbarica. *David F. Garway-Heath* è tra i maggiori studiosi della relazione struttura/funzione nel glaucoma. A lui si deve la definizione puntuale e goniometrica dei campi settoriali del RNFL nei confronti di singoli cluster del campo visivo [5].

Dati strutturali tomografici e i rilievi istologici di danno post-mortem nei riguardi delle RGCs e dei loro assoni sono reperibili nell'Alzheimer, nel Parkinson, 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 [7→17].

Si è riscontrato che il bersaglio retinico principale nell'Alzheimer e nella MSA sono le cellule gangliari di tipo magnocellulare, M-cells, con assottigliamento del RNFL nei quadranti superiori

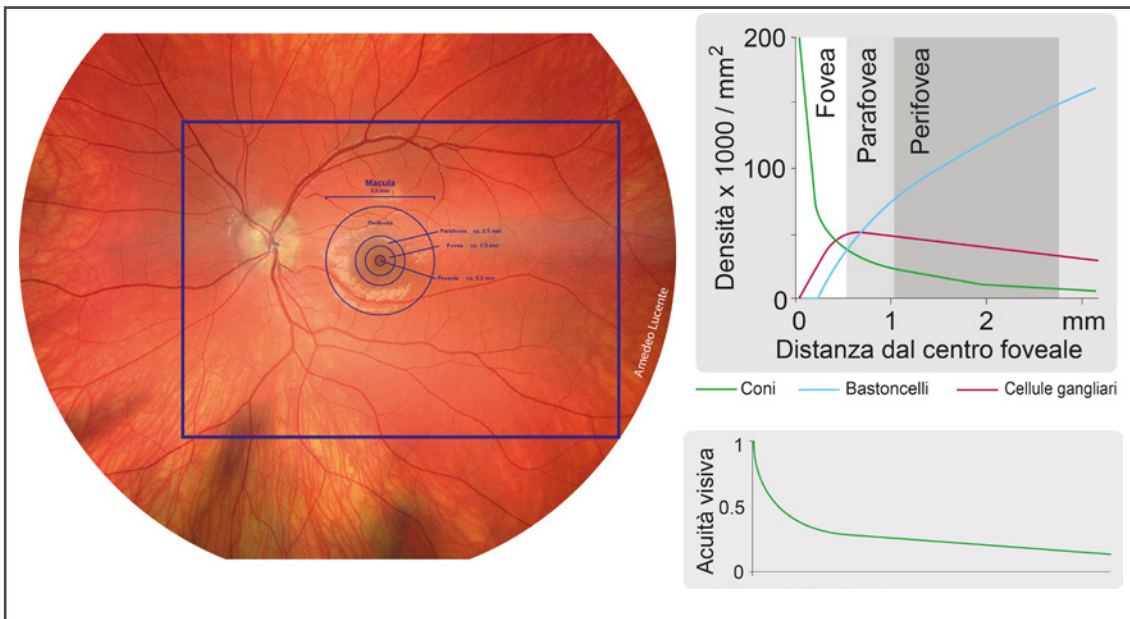


Figura 2 - Stessa immagine della Figura1. Grafico delle curve della densità (1000/mm²) dei cono, bastoncelli e delle cellule gangliari in rapporto alla distanza dal centro foveale e all'acuità visiva.

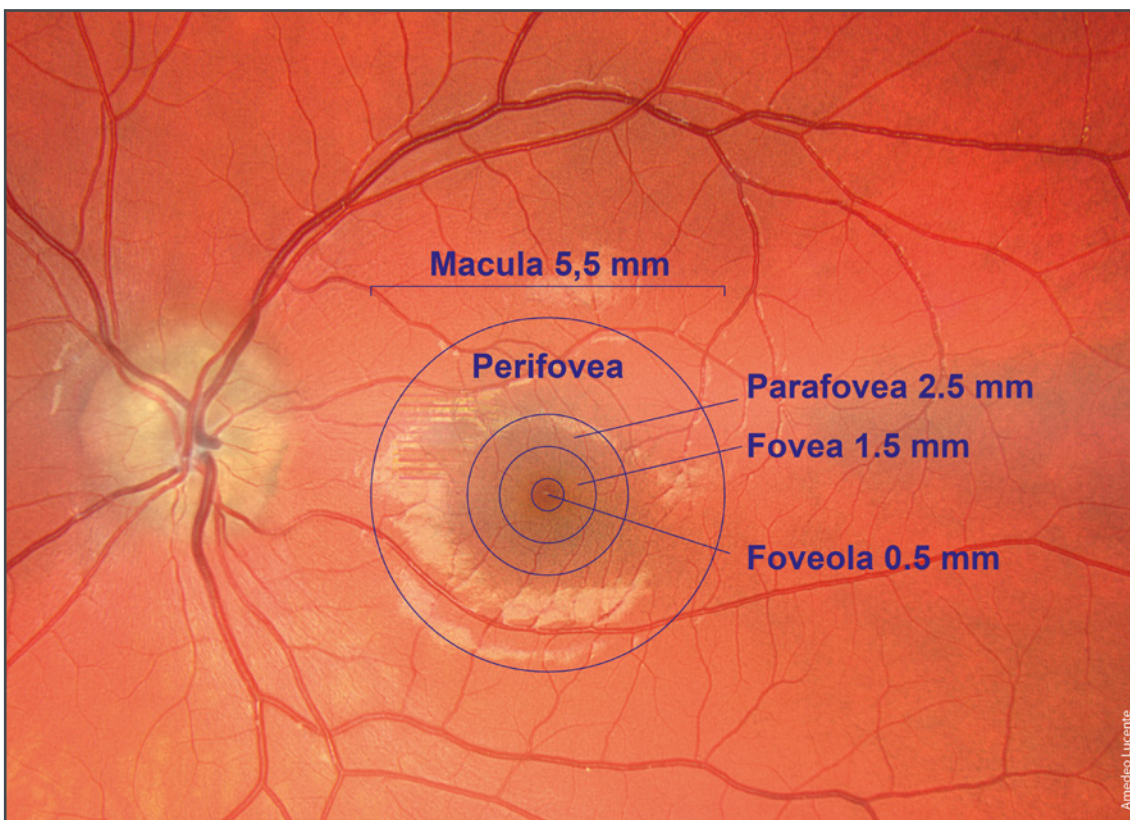


Figura 3 - Stessa immagine della Figura 1. In evidenza l'area maculare e dimensioni in millimetri di perifovea, parafovea, fovea e foveola.

intorno alla papilla ottica [14,15,18].
Le cellule gangliari retiniche M (magnae, grandi, alpha o parasol cells) sono circa il 5% di tutte le

RGCs; 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

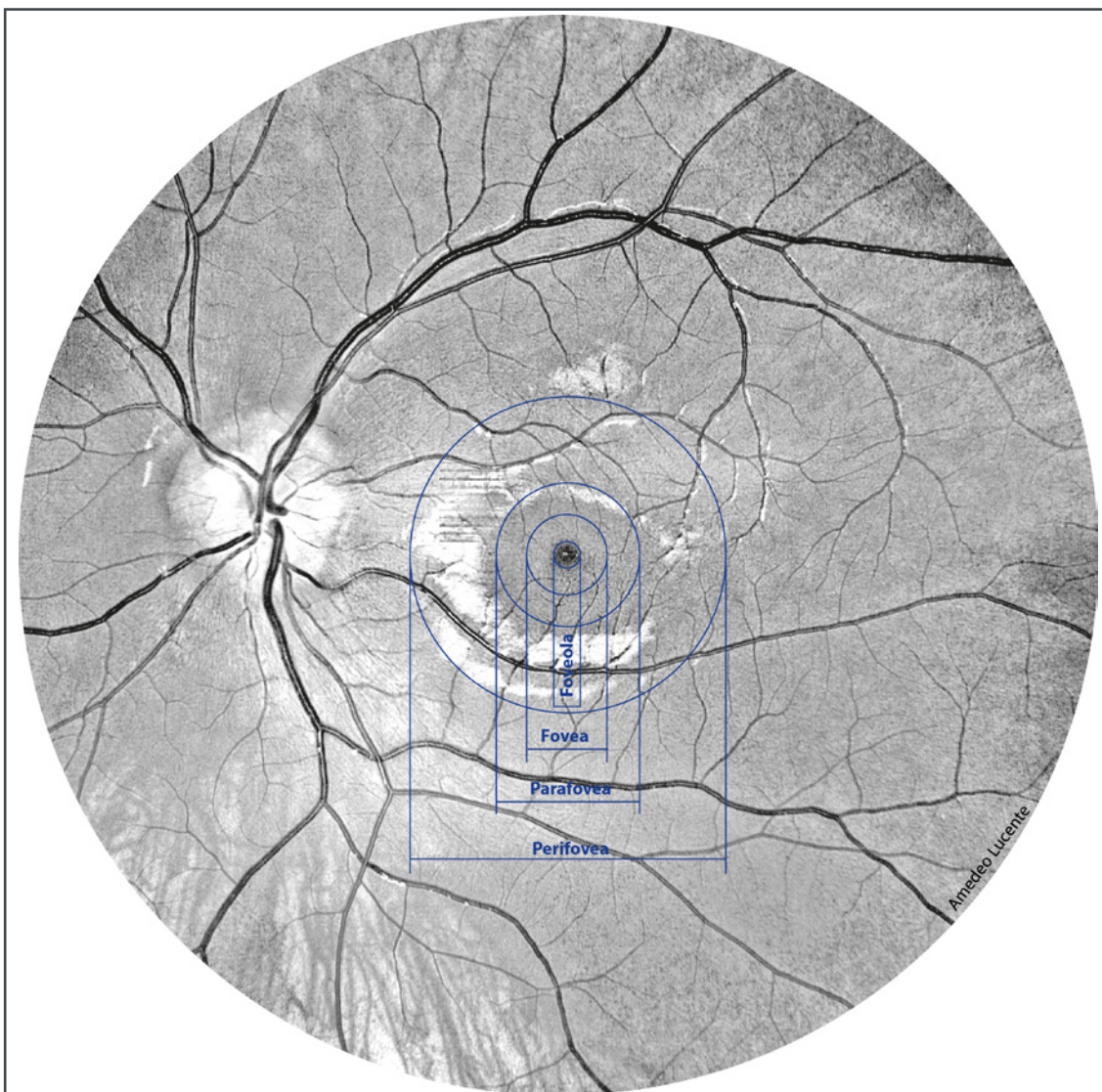


Figura 4 - Stessa immagine della Figura 1. Immagine aneritra. In evidenza l'area maculare con perifovea, parafovea, fovea e foveola.

ancora incerte, probabilmente correlate al ritmo circadiano sonno/veglia (Fig. 5) [19→21]. Nel Parkinson invece il bersaglio retinico principale sono le cellule gangliari retiniche parvocellulari P-cells; anche in tale patologia neurologica si reperta una diminuzione dello spessore RNFL con privilegio per i settori temporali [23]. Molti di questi riscontri strutturali sono condivisi e coincidono con la malattia glaucomatosa. Siamo in grado di distinguere le singole e specifiche cause dal comune effetto strutturale? Hanno queste noxe segni identificativi? A queste domande sarà compito della ricerca rispondere.

Con la tomografia ottica per ora non siamo in grado di distinguere le singole cellule gangliari, magne e parve. Con le ottiche adattive o adattative, già in fase avanzata di studio e applicazione sui tomografi retinici, molto potrà migliorare: si passerà da una diagnosi principalmente tissutale, strutturale, ad un'indagine essenzialmente cellulare, funzionale.

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 dati strutturali tomografici relativi ai pirenofori, ai dentriti e agli assoni

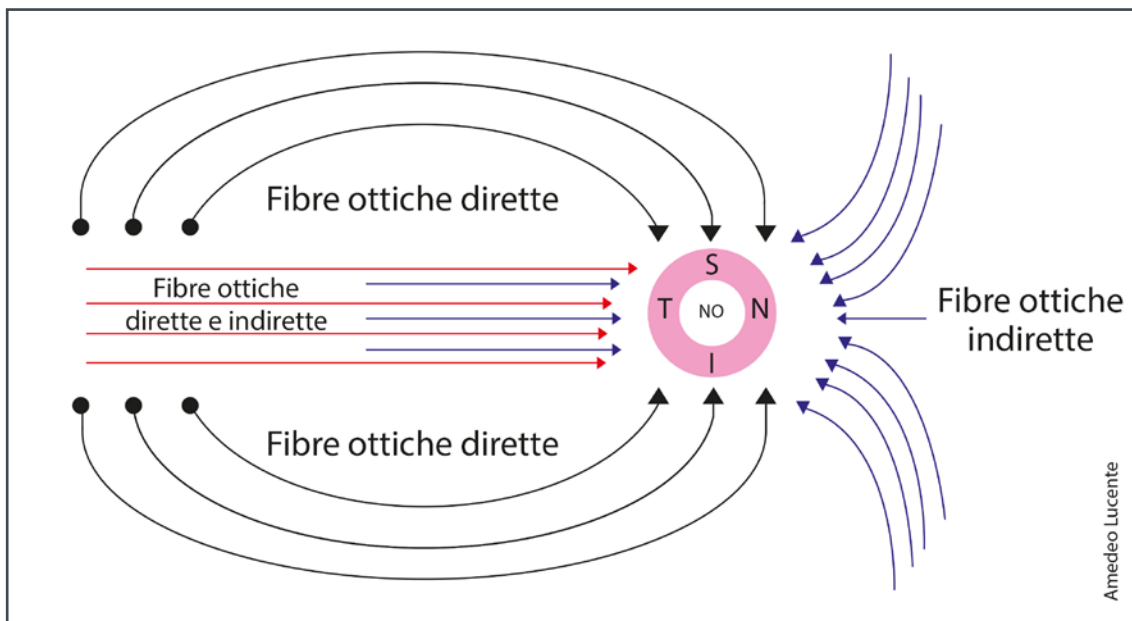


Figura 5 - Rappresentazione grafica degli assoni gangliari retinici verso il nervo ottico.

delle RGCs, evidenziabili almeno per ora come un dato di spessore su aree retiniche differenti, e le diverse patologie neuro-retiniche [22].

Questa considerazione vale anche per il glaucoma.

Si può supporre, con buona probabilità, che la cellula ganglionare possa subire stadi di sofferenza differenziati, un'apoptosi "selettiva" dei suoi differenti compartimenti cellulari. Anche se i pirenofori e i dendriti intraretinici delle RGCs possono risultare tomograficamente destrutturati o non rilevabili in area maculare, con spessori inconfutabilmente sottili e/o non misurabili come avviene spesso in molte maculopatie, gli assoni potrebbero resistere, sopravvivere, conservare la loro struttura e forse anche una certa residua funzionalità, non misurabile con le tecniche attuali.

Questa ipotesi, tutta da verificare, deriva da osservazioni strumentali tomografiche su un numero ancora troppo limitato di pazienti [19→21].

Resta del tutto aperto il campo a nuovi e più approfonditi studi e approfondite ricerche.

Più attente valutazioni critiche saranno necessarie per determinare e comprendere queste

incongruenze. Allo stato delle cose non si può pretendere alcuna certezza scientifica. Quanto si verifica in alcune maculopatie, dove ad essere interessati sono primitivamente i pirenofori delle RGCs, mentre gli assoni peripapillari restano in molti casi poco o nulla interessati nel loro spessore, al contrario potrebbe non succedere nel caso di lesioni iniziali e prevalenti del disco ottico, territorio essenzialmente popolato dagli assoni, con possibilità di reperire variabile e incostante danno retrogrado sui pirenofori delle RGCs.

Cellule gangliari retiniche e danno iperbarico

Nel glaucoma si osserva la degenerazione assonale delle RGCs e la morte apoptotica dei loro corpi cellulari. Una pressione intraoculare (IOP) essenzialmente più elevata rispetto a valori tra 11mmHg e 21mmHg, considerati generalmente normali dalla letteratura, può determinare l'inizio e la progressione della malattia glaucomatosa [24].

Nel glaucoma difetti inizialmente localizzati, senza il controllo della IOP, possono divenire sempre più generalizzati; la degenerazione

assonale costituisce uno degli elementi cardini del danno strutturale nel glaucoma. Non sempre al danno che si manifesta come assottigliamento del RNFL corrisponde unitamente in macula una diminuzione dello spessore degli strati interni retinici secondaria ad apoptosi/morte dei corpi delle RGCs. [25].

I meccanismi della degenerazione dei pirenofori e degli assoni delle RGCs dovuti a IOP elevata non sono ancora perfettamente noti. I pirenofori e gli assoni potrebbero essere suscettibili selettivamente, con modalità differente e con tempistica differenziata, all'insulto di uno stesso valore di IOP. In altri termini essere sensibili a valori pressori diversi, come livello numerico e come durata. In letteratura per indicare le cellule gangliari retiniche e i loro assoni si utilizzano differenti acronimi non sempre correlabili e tra loro assimilabili anatomicamente [26,27].

- *Ganglion Cell Layer (GCL):*
Questo strato contiene i pirenofori delle cellule ganglionari. Consiste nello spessore di una singola cellula tranne che in macula (con 8-10 cellule) e vicino alla papilla ottica.
- *Inner Plexiform Layer (IPL):*
Questo strato contiene le sinapsi, le connessioni tra le cellule gangliari e gli altri neuroni retinici attraverso i processi dendritici
- *Nerve Fiber Layer (NFL) o Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL):*
Questo strato contiene solo gli assoni delle cellule gangliari che trasportano le informazioni visive al cervello.
- *Ganglion Cell Complex (GCC):*
Questo strato è composto dall'associazione dello spessore degli strati GCL, IPL, e NFL, molto utilizzato in tomografia ottica.
- *Ganglion Cell Thickness (GCT):*
Questo strato combina lo spessore di GCL e IPL con esclusione di NFL, cioè degli assoni retinici.

Lo spessore delle RGCs, GCT Ganglion Cell Thickness, comprende, come riferito, lo strato delle cellule gangliari e lo strato plessiforme interno. Il rilievo dello spessore di questo strato risulta molto indicativo per il riscontro del danno glaucomatoso retinico [26,27].

Oltre il 50% delle RGCs sono localizzate nello strato interno dell'area maculare [28,29].

Un eventuale assottigliamento di questo strato retinico interno costituisce un target nella malattia glaucomatosa, da valutare e considerare nei confronti del RNFL e della Rim Area.

Trovare tuttavia una corrispondenza tra diminuzione degli spessori del RNFL e del GCT non è un dato così scontato, e non sempre univoco [21]. Più complesso risulta inoltre discriminare e valutazione gli assottimenti del RNFL e GCT glaucomatosi rispetto ad altre patologie neurologiche sistemiche e a danni localizzati primariamente lungo le vie ottiche encefaliche [30,31]. Com'è noto gli assoni delle RGCs inerenti la retina nasale percorrono il nervo ottico, s'incrociano nel chiasma ottico abbandonano la loro omolateralità, e si congiungono con gli assoni del lato temporale dell'occhio controlaterale. Proseguono insieme, assoni nasali di un bulbo e temporali del bulbo adelfo, nel tratto ottico (controlaterale rispetto agli assoni nasali e omolaterale rispetto agli assoni temporali) e fanno tappa, irradiandosi, nel corpo genicolato laterale (controlaterale rispetto agli assoni nasali e omolaterale rispetto agli assoni temporali). Infine terminano nelle radiazioni ottiche e nella corteccia calcarina (controlaterale rispetto agli assoni nasali e omolaterale rispetto agli assoni temporali) [Fig. 6].

Gli assoni posizionati sul lato temporale retinico ugualmente percorrono il nervo ottico, proseguono nel tratto ottico ipsilaterale, senza incrociarsi nel chiasma ottico, e si congiungono con gli assoni retinici del lato nasale dell'occhio

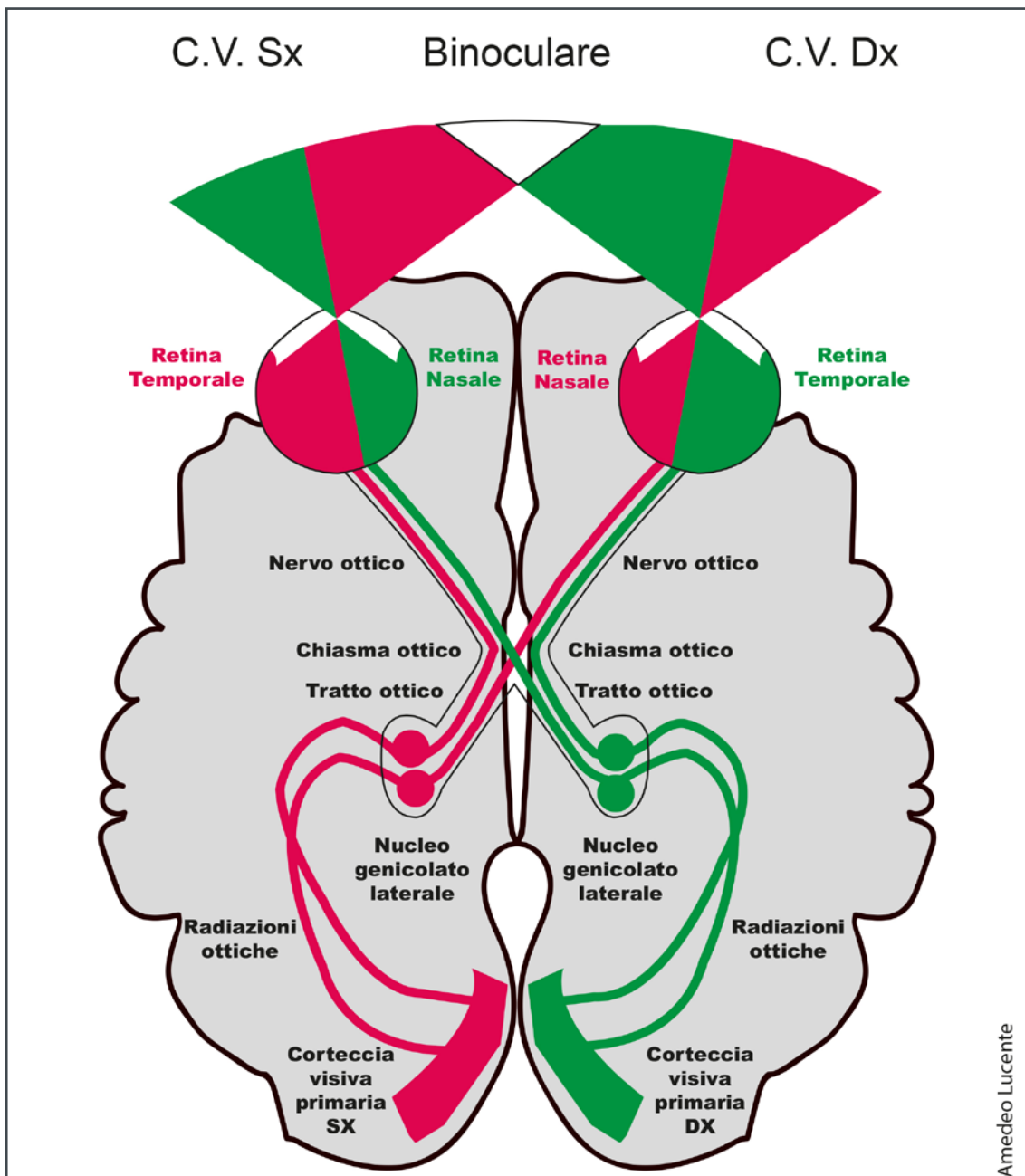


Figura 6 - Rappresentazione grafica delle vie ottiche.

controlaterale.

In sostanza si incrociano passando dal lato opposto solo gli assoni nasali, mentre quelli temporali restano sempre ipsilaterali.

Le lesioni chiasmatiche e post-chiasmatiche tendono pertanto a manifestarsi come difetti del campo visivo rispettando il meridiano verticale. Tale peculiare caratteristica, più evidente e manifesta negli stadi iniziali ed intermedi degli eventi patologici, è discriminante per differenziare i

deficit campimentrici secondari da danno centrale, come nel caso di compressione del chiasma, dai deficit campimentrici iperbarici, tipicamente glaucomatosi.

Al contrario dalle lesioni centrali, i deficit campimentrici nel glaucoma si manifestano invece rispettando il meridiano orizzontale. Anche tale peculiarità svanisce tuttavia con il progredire della patologia [30].

Un esempio del rispetto del meridiano orizzontale

nel campo visivo in corso di glaucoma è la classificazione di Elfriede Aulhorn e Henrich Harms del 1977, che prevede cinque stadi crescenti per gravità, estensione e morfologia dei difetti, e che si basa sulla perimetria manuale cinetica. Paolo Brusini ha rimodernato e ampiamente migliorato la classificazione dei difetti in corso di glaucoma, proponendo sostanziali modifiche ed efficaci stadiazioni, universalmente accettate e utilizzate nella pratica clinica. [31,32] (Fig. 7). Non raramente alcune patologie neurooftalmologiche possono simulare il danno da glaucoma, tra tutte le neuropatie ottiche ischemiche e compressive.

Diego Torres Dias et al., in un loro studio su 101 occhi di 68 pazienti con disordini neurooftalmologici, in 16 di loro, il 15.8%, presentavano condizioni erroneamente ritenute glaucomatose da un oftalmologo esperto [34].

Cellule gangliari retiniche e la degenerazione retrograda

Il danno alle RGCs non è riscontrabile, come già riferito, solo in corso di glaucoma.

Abbiamo già citato il loro coinvolgimento nelle patologie associate come il NES, sindrome neurodegenerativa dell'anziano [21].

Un altro capitolo non meno interessante che coinvolge le RGCs è rappresentato da alcune patologie primarie del sistema nervoso centrale. Attraverso la degenerazione retrograda assonale specifiche lesioni, primitivamente localizzate in determinate aree encefaliche, possono provocare un irrimediabile danno retrogrado delle RGCs.

La degenerazione retrograda transneurale, TRD Transneuronal Retrograde Degeneration, è capace infatti di portare ad apoptosi e morte le cellule gangliari in area maculare.

Tale danno si manifesta con le medesime alterazioni strutturali indistinguibili tomograficamente

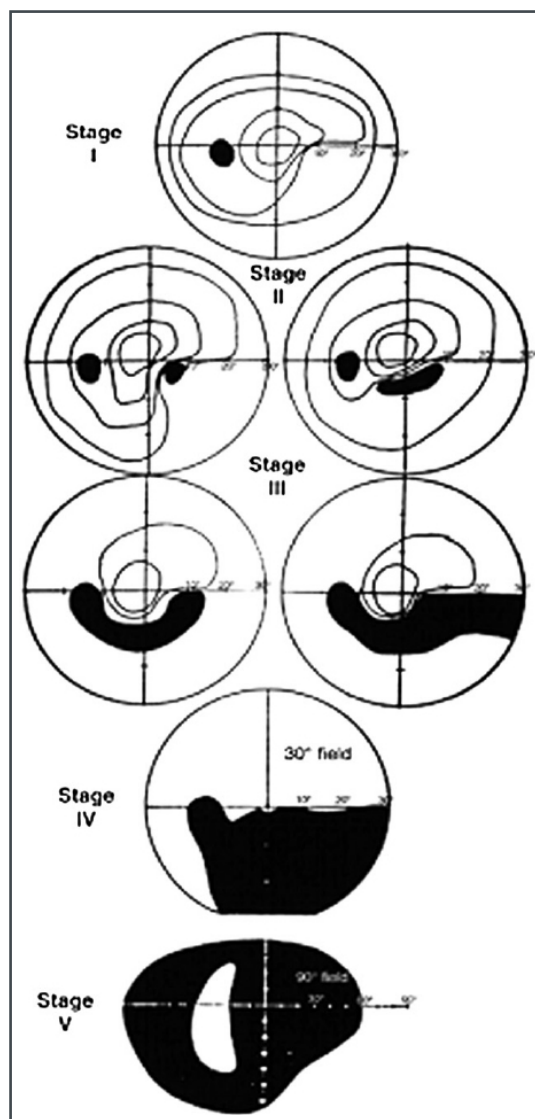


Figura 7 - Rappresentazione grafica dei deficit campimetrici secondo la classificazione di Elfriede Aulhorn e Henrich Harms del 1977.

da quelle in corso di glaucoma: diminuzione dello spessore delle gangliari in area maculare, assottigliamento dello spessore RNFL e della rima neuroretinica del disco ottico [33,35].

Tali alterazioni, com'è noto, sono riscontrabili in corso di glaucoma alla prima diagnosi e nel follow-up della malattia.

Naturalmente il meccanismo patogenetico che porta al medesimo risultato strutturale è completamente differente: degenerativo per via retrograda nelle lesioni centrali; compressivo e degenerativo in via anterograda nel glaucoma.

Un elemento distintivo nella patologia iperbarica è la presenza dell'escavazione del disco ottico, non rilevabile in corso di TRD.

Altra caratteristica discriminante presente inco-stantemente nel glaucoma è l'emorragia iuxa-pa-pillare, segno specifico rinvenibile in corso di rialzi incontrollati della IOP. Il pallore della rima neurale, più o meno settoriale, è invece tipico e maggiormente comune in corso di TRD.

Nel riscontro oftalmoscopico tuttavia questi segni più o meno patognomonici non sono facilmente reperibili, spesso riscontrabili in alcuni momenti del follow up, e hanno una relazione con la morfologia originaria del disco ottico [33→36].

D'altra parte è noto che l'emorragia iuxtapapillare è rinvenibile solo in alcuni momenti della malattia glaucomatosa, mentre il pallore papillare non costituisce segno distintivo di TRD. Entrambi questi segni devono indurre l'osservatore ad avere sospetti clinici verso il glaucoma o verso le malattie neurologiche centrali rispettivamente, ma nulla di più.

Più dati di letteratura hanno dimostrato l'interessamento secondario delle cellule gangliari retiniche in seguito a lesioni del sistema nervoso centrale. Lesioni chiasmatiche e post-chiasmatiche che riguardano il percorso degli assoni retinici possono mostrare caratteristici patterns di danno delle RGCs in area maculare, con deficit del campo visivo e rispetto al meridiano verticale [33→36].

Kilhwan Shon e Kyung Rim Sung citano una serie di casi clinici molto eclatanti per errata diagnosi di glaucoma.

Un uomo di 30 anni, trattato inutilmente per glaucoma, presentava mappa GCT con pattern verticale omonimo sinistro di sofferenza di RGCs; la risonanza magnetica cerebrale rivelava una lesione emorragica a carico della radiazione ottica destra.

Un altro caso riguardava un uomo di 72 anni con un adenoma ipofisario che presentava un pattern verticale binasale di perdita di RGCs corrispondente a emianopsia bitemporale, anch'esso ritenuto glaucomatoso.

Ancora riportano di un uomo di 77 anni trattato per sospetto glaucoma, con un pattern GCT di perdita quadratico inferiore destro, indicativo di una quadrantopsia omonima superiore destra nel campo visivo (FV). La RM cerebrale faceva rivelare un infarto del territorio dell'arteria cerebrale posteriore sinistra.

Infine descrivono una donna di 38 anni con un campo visivo inaffidabile, ritenuta glaucomatosa, la cui mappa GCT evidenziava un pattern verticale omonimo sinistro di perdita di RGCs correlata ad un precedente trauma cranico [30].

RGC: pirenofori, assoni e danno glaucomatoso

Numerosi studi hanno indicato che il danno in corso di neuropatia ottica glaucomatosa si verifici inizialmente nell'area della lamina cribrosa. Molti sono i fattori ritrovati come cause innescanti il danno delle RGCs: l'interruzione del fattore neurotrofico, l'attivazione gliale, il rilascio del fattore di necrosi tumorale TNF Tumor Necrosis Factor, lo stress ossidativo, la disregolazione del sistema immunitario e la disfunzione mitocondriale [36,37].

Questi cambiamenti biochimici, e forse altri non ancora evidenziati, a causa di IOP elevata contribuiscono alla deformazione della lamina cribrosa. Si attivano e si innescano diverse vie molecolari che inducono la degenerazione delle RGCs nella componente assonale e in quella citoplasmatica, provocando apoptosi e morte delle cellule stesse.

Le RGCs ricevono input visivi dai fotorecettori, coni e bastoncelli, attraverso due strati di cellule simil-neuronali, le bipolari e le amacrine

collegate da cellule orizzontali. Trasmettono informazioni al cervello, output, attraverso i loro lunghi assoni. Sono cellule particolarmente ricche di organelli citoplasmatici, mitocondri in special modo [38].

Gli organelli delle RGCs, mitocondri, reticolo endoplasmatico e apparato di Golgi, distribuiti nel citoplasma dei pirenofori, possono migrare verso e lungo gli assoni; l'omeostasi cellulare viene sempre mantenuta.

Una sofferenza del corpo cellulare può influenzare i movimenti e le funzioni degli organuli citoplasmatici [38].

L'apoptosi è una segnalazione dell'imminente morte cellulare. Caratteristiche distintive di tale stato sono la frammentazione nucleare, del DNA, la condensazione della cromatina e il raggrinzamento cellulare [38,39].

Sebbene la maggior causa della morte delle RGCs si verifichi dopo degenerazione assonale, il sistema immunitario, l'attivazione gliale e lo stress ossidativo possono contribuire alla morte di queste cellule nella retina, indipendentemente dalla degenerazione assonale.

Il meccanismo della morte delle RGCs in corso di neuropatia ottica glaucomatosa, GON Glaucomatous Optic Neuropathy, per tanti versi non è del tutto ancora chiarita.

Neppure chiarito è il ruolo delle singole cellule retiniche di connessione tra fotorecettori e gangliari, cellule del tutto simil-neurali.

Gli assoni delle RGCs nell'uomo, lunghi circa 50 mm, formano sinapsi con le cellule del nucleo genicolato laterale del talamo, secondo step del percorso visivo fino alla corteccia calcarina, che costituisce l'ultimo step. Gli assoni sono disposti in fasci separati rivestiti da cellule gliali, gli oligodendrociti, dopo aver superato la lamina cribrosa. In retina sono privi di rivestimento.

La neuropatia ottica glaucomatosa, seconda causa di cecità al mondo, com'è noto, è una

malattia neurodegenerativa caratterizzata da danni strutturali al nervo ottico e dalla lenta e progressiva morte delle RGCs [25→28].

Non pochi studi hanno indicato che la neuropatia ottica glaucomatosa inizialmente si verifichi nel contesto della lamina cribrosa, com'è stato riferito, senza tuttavia offrire chiare motivazioni oltre ad indicare l'importanza dell'interruzione del fattore neurotrofico, l'attivazione gliale e il rilascio del fattore di necrosi tumorale (TNF), lo stress ossidativo, la disregolazione del sistema immunitario e la disfunzione mitocondriale come possibili cause per la deformazione della lamina e, successivamente, per l'attivazione di diversi percorsi molecolari che inducono alla degenerazione assonale e alla morte del corpo delle RGCs [30,36,37, 41,42].

Conclusioni e considerazioni

Il danno alle RGCs costituisce un target strutturale e funzionale per molte malattie neuroretiniche. La causa etiologica è maggiormente dovuta all'insulto da IOP non target, come avviene nel glaucoma iperbarico e normotensivo.

Tuttavia le noxe patogene che possono danneggiare queste elettive cellule nervose retiniche possono essere anche extrabulbari.

Il danno strutturale e funzionale spesso si sovrappone non permettendo facilmente una diagnosi causale. Anche le strumentazioni più moderne e sofisticate non facilitano sempre la fine diagnosi, specialmente negli stadi medio-avanzati del danno ganglionare. Lo scopo di questo breve report è quello di sollecitare la diagnosi differenziale nella pratica clinica oftalmologica, qualche volta indotta a trascurare le cause sistemiche e del sistema nervoso centrale, indirizzata e sollecitata prevalentemente verso la patologia glaucomatosa, che indubbiamente costituisce il terreno di più frequente riscontro nei deficit delle cellule ganglionari retiniche.

REFERENCES

1. Caprioli J. Correlation of visual function with optic nerve and nerve fiber layer structure in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1989; 33(suppl):319–330.
2. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Prediction of functional loss in glaucoma from progressive optic disc damage. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127:1250–1256.
3. Sung KR, Kim S, Lee Y, Yun SC, Na JH. Retinal nerve fiber layer normative classification by optical coherence tomography for prediction of future visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:2634–2639.
4. D'Arcy Wentworth Thompson. *On Growth and Form*. Cambridge: at the University Press. 1917.
5. Arway-Heath DF, Wollstein G, R A Hitchings RA. Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1997 81: 840-845.
6. aniele 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.
7. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* (1986) 315:485–7.
8. 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.
9. den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, Bouwman FH. Retinal thickness in Alzheimer's disease: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement (Amst)* (2017) 6:162–70.
10. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Mendoza-Santesteban CE, Palma JA, Martinez J, Norcliffe-Kaufmann L, Hedges TR III, Kaufmann H. Progressive retinal structure abnormalities in multiple system atrophy. *Mov Disord* (2015) 30:1944–53.
15. Mendoza-Santesteban 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.
16. La Morgia C, Carbonelli M. Chapter. Friedreich's ataxia and more: optical coherence tomography findings in rare neurological syndromes. March 2016. In book: *OCT in Central Nervous System Diseases* (pp.143-166).
17. 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.
18. 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.
19. A. Lucente. RNFL: note sulla valutazione tomografica. [www.oftalmologiadomani.it](http://www Oftalmologiadomani.it) maggio-agosto 2022.
20. A. Lucente. Angio-OCT in progress. *Oftalmologia domani*. N. 3 - Anno 2016.
21. A. Lucente. Le cellule gangliari retiniche: note di istologia e valutazione tomografica. www.oftalmologiadomani.it settembre-dicembre 2022.
22. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res* (2004) 23:53–89.
23. Bodis-Wollner I, Kozlowski PB, Glazman S, Miri S. α -synuclein in the inner retina in Parkinson disease. *Ann Neurol* (2014) 75:964–6.
24. Machiele R, Motlagh M, Zeppieri M, Patel BC. Intraocular Pressure. 2024 Feb 27. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30335270.
25. A. Lucente. Cellule gangliari retiniche e incongruenza dei dati tomografici. www.oftalmologiadomani.it gennaio-aprile 2023.
26. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, et al. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8323-9.
27. Na JH, Sung KR, Baek S, et al. Detection of glaucoma progression by assessment of segmented macular thickness data obtained using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3817-26.
28. Um TW, Sung KR, Wollstein G, et al. Asymmetry in hemifield macular thickness as an early indicator of glaucomatous change. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1139- 44.
29. Sung KR, Wollstein G, Kim NR, et al. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1452-5.

30. Shon K, Rim Sung K. Assessment of Macular Ganglion Cell Loss Patterns in Neurologic Lesions That Mimic Glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2014;28(4):314-322.
31. Aulhorn E, Karmeyer H: Frequency distribution in early glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol Proc Series* 14:75-83, 1977.
32. Brusini P, Johnson C.A. Staging Functional Damage in Glaucoma: Review of Different Classification Methods. *Survey of Ophthalmology* Vol 52, Number 2, March-April 2007.
33. Jindahra P, Petrie A, Plant GT. Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain* 2009;132(Pt 3):628-34.
34. Diego Torres Dias, Michele Ushida, Roberto Battistella, Syril Dorairaj and Tiago Santos Prata. Neurophthalmological conditions mimicking glaucomatous optic neuropathy: analysis of the most common causes of misdiagnosis. *BMC Ophthalmology* (2017) 17:2.
35. Park HY, Park YG, Cho AH, Park CK. Transneuronal retrograde degeneration of the retinal ganglion cells in patients with cerebral infarction. *Ophthalmology* 2013;120: 1292-9.
36. Quigley H.A. and Addicks E.M. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1980; 19, 137-152.
37. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. 2006; *Prog. Retin. Eye Res.* 25, 490-513.
38. DePina A.S. and Langford G.M. Vesicle transport: the role of actin filaments and myosin motors. *Microsc. Res. Tech.* 1999; 15, 93-106.
39. Penfold P.L. and Provis J.M. Cell death in the development of the human retina: phagocytosis of pyknotic and apoptotic bodies by retinal cells. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 1986; 224, 549-553.
40. Smith C.A., Williams G.T., Kingston R., Jenkinson E.J. and Owen J.J. Apoptosis. *Nature.* 1989; 338, 10.
41. Morrison J., Farrell S., Johnson E., Deppmeier L., Moore C.G. and Grossmann E. (1995). Structure and composition of the rodent lamina cribrosa. *Exp.EyeRes.* 60, 127-135.
42. Aulhorn E, Karmeyer H: Frequency distribution in early glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol Proc Series* 14:75-83, 1977.

**Mario Sbordone**

Medico Chirurgo – Oculista – Specializzato in Oftalmologia
Fondatore e Responsabile U.O.C. Oculistica Ospedale Santa Maria delle Grazie, Pozzuoli

Glaucoma: oltre la terapia c'è l'interazione con il paziente

Dialogare con il paziente, in tutti i campi dell'oftalmologia, è sempre una questione estremamente importante e delicata, ma ritengo che nell'ambito della patologia glaucomatosa il problema sia ancora più complesso e mi fa piacere quindi puntualizzare e descrivere alcuni aspetti che potrebbero essere d'aiuto nella pratica quotidiana o al contrario, potrebbero sollevare dei dubbi e delle perplessità utili ad una riflessione-discussione costruttiva tra colleghi per affrontare seriamente il problema

Il glaucoma è una patologia cronica e a mio parere, nel momento in cui ci troviamo per la prima volta di fronte ad un paziente del genere, la cosa più importante da comunicargli è che lui è affetto da un problema cronico. Sicuramente si spaventerà e ci farà 1000 domande, ma la prima cosa che dobbiamo chiarire con lui è che una settimana o un mese di cure non serviranno a sconfiggere il suo nemico.

La questione va affrontata invece prospettando al paziente che difficilmente si libererà di questa

sua cronicità e che quindi tutti i nostri tentativi terapeutici, tutte le nostre richieste di controlli e di esami diagnostici sono rivolti, nel suo interesse, a cercare di seguire al meglio l'evoluzione della progressione della patologia.

Il primo punto importante, quindi è fare capire che non sarà certo misurando una volta all'anno la pressione che noi saremo in grado di prevenire la sua possibile deriva verso una perdita grave della vista, ma sarà forse necessario adeguare spesso la terapia alla sua situazione, e dovremo spiegarli anche quanto affidarci alla semplice valutazione del valore numerico non sia l'unica cosa importante quanto piuttosto avere un monitoraggio continuo e costante della sua situazione anatomica (papilla ottica) e soprattutto sensoriale.

Un primo passo avanti l'avremmo fatto allorché il paziente comprende quanto abbiamo appena detto e incomincia a porsi degli obiettivi in agenda, ovvero sia tra quanto tempo dobbiamo rivederci e per fare cosa.

Nel mondo, si stima che oltre 76 milioni di persone siano affette da glaucoma e si prevede che questo numero supererà i 110 milioni entro il 2040.

In Italia, si calcola che circa 1 milione di persone convivano con la malattia, ma solo la metà ne è consapevole.

Le statistiche indicano che circa 800.000 italiani hanno il glaucoma, di cui 100.000 potrebbero beneficiare di un intervento, ma spesso si ricorre alla chirurgia solo in fase avanzata, nonostante studi come il TAGS dimostrino i vantaggi precoci di laser e chirurgia mininvasiva (MIGS) per ridurre pressione e dipendenza dai colliri.

Gli interventi più comuni includono laser (trabeculoplastica selettiva SLT, iridotomia) e chirurgia (impianto shunt, trabeculectomia, combinazione con cataratta) per migliorare il drenaggio del liquido e controllare la malattia a lungo termine.

Prevalenza e necessità di intervento:

- **Italia:** circa 800.000 persone soffrono di glaucoma, con un aumento previsto nei prossimi anni.
- **Casi chirurgici:** circa 100.000 pazienti potrebbero trarre beneficio dall'intervento chirurgico per drenare il liquido in eccesso.
- **Tasso di non-aderenza:** molti pazienti non seguono correttamente la terapia con colliri (fino al 50% abbandona entro 6 mesi), rendendo la chirurgia un'alternativa valida.

Un secondo passo in avanti l'avremmo fatto allorché il paziente avrà assimilato il concetto che la cura probabilmente non avrà mai fine e che anzi il carico terapeutico probabilmente nel corso della vita potrebbe aumentare, nel senso che potrebbe essere necessariamente corretto al rialzo

Sarà utile a questo punto, fornirgli un piano d'azione, soprattutto se la terapia che noi gli proponiamo è una terapia composita, fermo restando che sicuramente terremo nel dovuto conto la necessità di evitare un overcharging terapeutico (e gli spiegheremo il perché).

Pochi minuti spesi a fornire al paziente o al familiare che si occuperà di lui per le medicazioni, una tabella di marcia che vada anche incontro alle abitudini del paziente e della sua famiglia saranno di grande aiuto.

Un altro passo molto importante nell'ambito della comunicazione tra noi e il paziente glaucomatoso è rendergli noto che il nostro compito consiste soprattutto nel confronto di quanto vediamo oggi con quello che vedevamo mesi fa, sia a livello di risposta pressoria alla terapia in atto, sia a livello sensoriale, e siccome potremo non avere tutti i dati nelle memorie dei nostri apparecchi o agende elettroniche, gli richiederemo cortesemente di portare la famosa cartellina che prepariamo per lui a tutti i controlli,

possibilmente ordinata in senso cronologico. In questo modo, con un ragionevole dispendio di tempo durante il nostro appuntamento periodico, sarà possibile un confronto utile a prendere la decisione più importante su eventuali modifiche dell'atteggiamento terapeutico o piuttosto sulla continuazione della terapia attuale.

Dobbiamo ricordare che il glaucomatoso come tutti i cronici è un paziente raramente sereno, costantemente in cerca di una soluzione migliore di quella che gli abbiamo consigliato, spesso incline ad affidarsi alla rete o peggio alla intelligenza artificiale, o che nel migliore dei casi si confronta con diversi altri colleghi prima di tornare alla base, momento nel quale magari con diverse bugie cercherà di giustificare questo suo atteggiamento mal fidato.

E dobbiamo ricordare inoltre che il suo stato di sfiducia per non dire di depressione lo porterà in alcuni casi a rinunciare alla terapia, oppure a dimenticare i suoi più recenti percorsi clinici, o ancora a nascondere la sua documentazione facendo finta di averla smarrita. E se questi atteggiamenti ci mettono decisamente in una posizione di forte disagio nel tentativo di ricostruire per quanto possibile il pregresso del nostro paziente, dobbiamo in ogni caso accettare di ricominciare da capo, e con pazienza ricostruire per quanto possibile i passi che ha già compiuto,

- Malati di glaucoma in Italia 1.000.000 (dati AIMO) prevalenza del 2,5% oltre 40 anni.
- Malati di glaucoma nel mondo 76.000.000 (dati OMS).
- Il 50% non sa di avere la malattia.
- Il glaucoma è la prima causa di cecità irreversibile (su circa 1.800.000 ipovedenti).
- Prevalenza del glaucoma in generale = 1-2%.
- Prevalenza del glaucoma oltre i 40 anni = 2,5%.
- Prevalenza del glaucoma oltre i 70 anni = 10%.
- Glaucoma infantile raro: 1 caso su 10.000-18.000 nati vivi.
- Etnia più colpita = afroamericani/ispanici, poi razza asiatica.
- Nel 2010 erano 65.000.000. Si calcola che nel 2040 saranno 111.800.000.
- Razza caucasica: 80% sono forme di glaucoma cronico ad angolo aperto.
- Prevalenza maggiore Nord Italia (incremento previsto +40-50%) rispetto al Sud.
- Aderenza alle cure peggiore al Sud.
- LOMBARDIA prevalenza 16% - CAMPANIA 8%.

le terapie che ha già intrapreso e soprattutto se in un modo in un altro si è curato male, capire cosa non è andato a buon fine, in special modo se non c'è stato una buona compliance con il precedente specialista a cui si era affidato. O in ultima analisi se è stato lui a non attenersi deliberatamente a quanto gli era stato giustamente consigliato.

Prima di arrivare alla parte finale di questa conversazione, mi permetto di ricordare, e non solo a titolo consolatorio che, se grazie a Dio saremo riusciti a fidelizzare un paziente glaucomatoso, l'avremo fatto solo con la nostre abilità di spiegazione, che magari altri non hanno avuto, con le nostre cognizioni della malattia e della terapia che riusciremo a trasmettergli con semplicità e soprattutto con quella fiducia che saremo riusciti a infondergli, fiducia che magari lui prova per la prima volta nel suo cammino. Per questa ragione è vero che il nostro paziente alcune volte potrà risultare indigesto, ma è anche vero che avendo noi creato questo rapporto fiduciario, siamo in tutti i sensi obbligati a fare buon viso a cattivo gioco e ad assecondare anche alcuni suoi atteggiamenti poco logici o poco graditi. E arriviamo adesso al momento più delicato del rapporto tra oculista e paziente glaucomatoso,

ovverossia il momento in cui dobbiamo purtroppo comunicargli che sarà necessario un intervento chirurgico per cercare di compensare la pressione e salvare funzionalmente lo status quo: questo è un momento devastante, per quanto possiamo magari aver preparato il terreno durante una serie di appuntamenti in cui manifestiamo la nostra insoddisfazione rispetto ai risultati che ci sta dando la terapia in atto. Spesso il paziente sgrana gli occhi dimenticando tutto quello che ci eravamo detti, o scoppia in un pianto a dirotto, o ancora implora di aggiungere un ennesimo collirio, o in ultimo decide di cambiare indirizzo.

Non dobbiamo farci sopraffare da queste reazioni, anzi dobbiamo in tutti modi prevederle, armarci di santa pazienza, e spiegare al nostro interlocutore e ai suoi familiari, che la nostra non è stata una condanna alla cecità, che tutto quanto spesso si sente dire in giro sui pericoli enormi della chirurgia del glaucoma non è del tutto corretto, e che al contrario, scegliendo con una attenta e minuziosa spiegazione delle tecniche che abbiamo a disposizione negli anni 2000, possiamo proporre metodi molto sofisticati dotati di una buona efficacia ipotensiva e di accettabili margini di sicurezza.

L'importanza della domanda è racchiusa nei dati statistici: secondo alcune stime i soggetti con glaucoma ad angolo aperto in Italia sono compresi tra 550.000 e 700.000 e vi sono 200.000 persone non vedenti per questa patologia.

Il glaucoma è responsabile di circa 4500 nuovi casi di cecità ogni anno (in pratica 1 caso di cecità ogni 2 ore).

Soprattutto riguardo la chirurgia mini invasiva, argomento oggi sicuramente più diffuso sui mezzi di informazione rispetto a soli cinque anni fa, abbiamo la possibilità di spiegare al paziente che eseguiremo una tecnica che ci darà un deflusso molto controllato, evitando quelle che sono le complicazioni più temibili degli interventi tradizionali. È molto importante poter disporre di qualche video o di qualche disegno che spieghi al paziente come funzionano questi interventi: sono convinto infatti che una descrizione supportata da uno di questi mezzi sia in grado di sciogliere alcuni dubbi e di far capire al paziente il tipo di intervento che dovrà subire e il decorso tutto sommato più tranquillo rispetto a metodiche più invasive.

In ogni caso è importante dare realtà ad un antico adagio sul glaucoma che recita più o meno così: tutto quanto facciamo contro il glaucoma non è mai definitivo. Serve a far capire al paziente due cose fondamentali: la prima è che non va considerato errore il fallimento nel tempo di un intervento chirurgico soggetto al lento e subdolo fenomeno naturale che si chiama cicatrizzazione, e la seconda è che quelli che oggi volgarmente chiamiamo "ritocchi" (needling, revisioni di bozza, iniezioni secondarie di antimitotici, riposizionamenti di devices) sono piccole manovre proposte per mantenere in attività il precedente percorso filtrante il più a lungo possibile. Sottolineeremo così il concetto che tra noi e loro si stipula ahimè un contratto... a lungo termine.

Chiudo infine con qualche commento riservato

alla difficilissima situazione in cui ci si viene a trovare quando il paziente con terapia massimale in atto e un campo visivo oramai tubolare viene a consultarci come ultima spiaggia, dopo che altri colleghi consultati hanno rifiutato il caso, o peggio ancora se già sottoposto a intervento purtroppo insufficiente o fallito.

Il primo momento di questo confronto che segue alla visita dettagliata, come merita, è un piccolo rapido ma intenso momento di raccoglimento con noi stessi, nel quale trovare la forza di affrontare il caso disperato (sempre ovviamente che ne sussistano ragionevoli e fondati motivi ivi compresa la carità cristiana) e di non imprecare sulle sconsiderate condotte precedenti.

Dopodiché bisogna insistere sul sottolineare che purtroppo, per quanta fortuna possiamo avere, per quanto possiamo essere bravi come chirurghi a eseguire in modo perfetto la tecnica più idonea per quella situazione così estrema, nessuno ci restituirà mai quello che il danno al nervo ottico ci ha tolto. E sapete bene che è così tanta la speranza del nostro interlocutore che il numero di volte in cui ripeteremo questo concetto non sarà mai sufficiente a convincerlo. Personalmente, il modo in cui cerco di arrivare ad un momento così drammatico in modo accettabile, è quello di proporre l'immagine di una bilancia su un lato della quale c'è una certezza (quella cioè di perdere tutto se non si prende un provvedimento) e sull'altro lato della quale c'è qualche speranza: in tutti gli anni della mia esperienza ho potuto sperimentare che è un modo adeguato nella maggior parte dei casi

per convincere il paziente che quella proposta è la migliore possibile.

Spero di non aver detto cose troppo scontate, ma sono persuaso che nel confronto tra oculista e paziente glaucomatoso vada fatto qualcosa di più efficace anche dal punto di vista

comportamentale, avendo avuto modo di riflettere sulla psicologia che sta dietro a tantissimi di questi pazienti visti negli anni, pazienti che sono tra i più delicati nel vasto panorama delle patologie oftalmiche.

REFERENCES

Meta-Analysis - Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;2012(9). Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. Jennifer Burr 1 , Augusto Azuara-Blanco, Alison Avenell, Anja Tuulonen

**Enzo Spisni**

Dipartimento di Scienze Biologiche, Geologiche ed Ambientali
e Master in Alimentazione ed Educazione alla Salute, Università di Bologna

L'asse microbioma-intestino-occhio

Abstract: L'asse microbiota-intestino-occhio rappresenta un paradigma emergente in cui il microbiota intestinale modula la salute oculare attraverso diversi meccanismi. Il microbiota agisce come un organo endocrino, capace di produrre metaboliti in grado di attraversare le barriere biologiche e raggiungere l'occhio e anche di regolare e nei casi peggiori compromettere il privilegio immunitario dell'occhio. Il microbiota intestinale regola anche l'assimilazione dei micronutrienti a livello dell'intestino e, in caso di microbiota alterato o disbiosi, l'assimilazione dei micronutrienti protettivi per l'occhio si riduce. La disbiosi intestinale è collegata ad una infiammazione cronica di basso grado che dall'intestino diventa sistemica, e colpisce anche l'occhio. Disbiosi, infiammazione cronica di basso grado e aumentato stress ossidativo e perdita dell'efficacia delle barriere colpiscono l'intestino, ma altrettanto l'occhio, seguendo l'asse microbiota-intestino-occhio. La medicina traslazionale mira a tradurre queste evidenze in strategie terapeutiche per la prevenzione e il trattamento delle patologie oculari infiammatorie e degenerative. Il mercato tende a proporre molti prodotti, di cui pochi però -fino ad ora- si sono dimostrati in grado di intervenire efficacemente sulla modulazione di questo asse.

Keywords: Microbiota Intestinale, Disbiosi, Infiammazione Cronica Silente, Barriera Intestinale, Barriera Emato-Oculare (BEO).

Nel 2001 e nel 2013 venivano pubblicati due studi di importanza fondamentale per capire il legame che esiste tra la nostra dieta e la salute dei nostri occhi. Si chiamavano Age-Related Eye Disease Study (AREDS e AREDS-2). Due pilastri fondamentali per definire l'importanza della dieta e dell'integrazione per la salute dell'occhio, ma solo la punta dell'iceberg che riguarda le relazioni tra intestino e occhio.

Più o meno negli stessi anni (era il 2011) viene pubblicato il primo studio che mette in relazione il microbiota intestinale alle patologie cardiovascolari. Si tratta di una svolta, perché fino a quel momento il microbiota era stato collegato solo alle patologie dell'intestino, tra cui il cancro del colon-retto e le Malattie Infiammatorie Croniche

Intestinali (cioè morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa) [1]. Da quel momento in avanti, anno dopo anno, tutte le patologie non trasmissibili trovano una corrispondenza fisiopatologica con il microbiota intestinale, anche le patologie oculari.

Il microbiota intestinale è un organo strano (Fig. 1). Sì, ho scritto organo anche se non corrisponde del tutto al concetto e alla definizione canonica di organo, ma considerando le dimensioni (circa 1,5 Kg di microbi nell'intestino umano) e le enormi capacità metaboliche che vanno dalla sintesi di vitamine a quelle di metaboliti con funzioni regolative sistemiche quasi ormonali, non esiste un'altra definizione che renda altrettanto bene l'idea.

Il microbiota umano

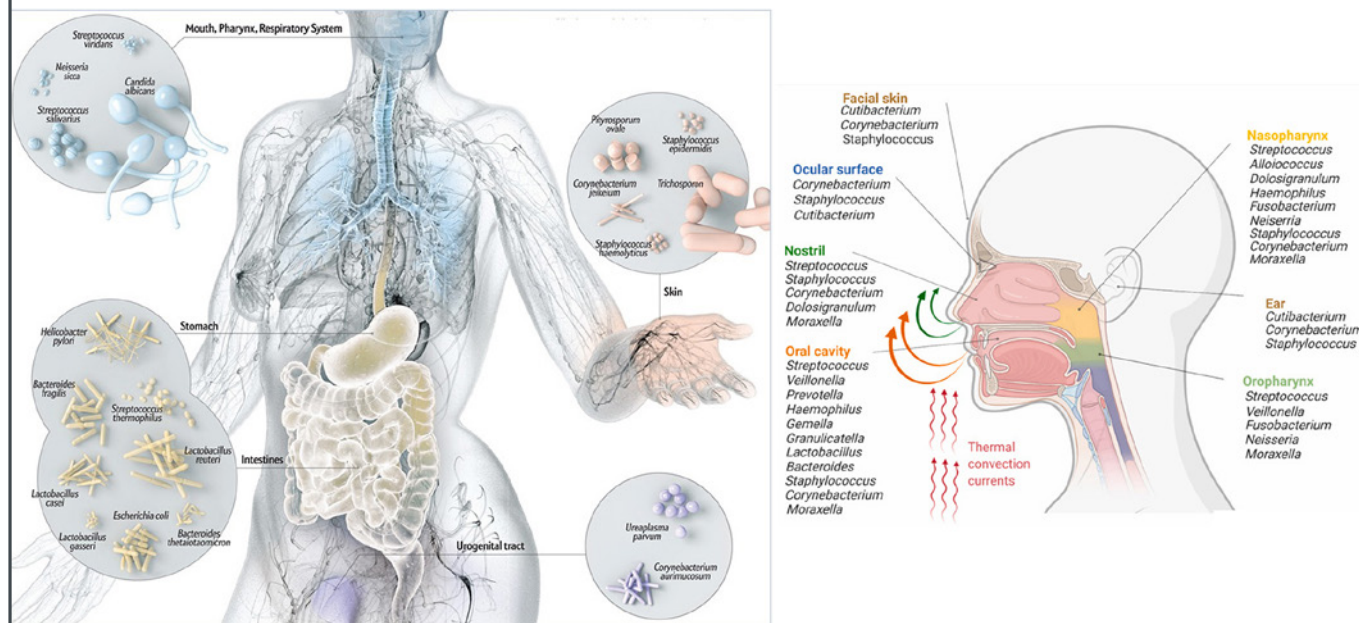


Figura 1 - L'uomo è un superorganismo formato da circa 30 trilioni di cellule eucariotiche e un numero ancora superiore di microbi, che prendono collettivamente il nome di microbiota umano. Il microbiota umano è localizzato principalmente nell'intestino, ma esistono molti altri distretti che comprendono un microbiota proprio, come quello urogenitale, quello respiratorio, quello della pelle e anche la superficie oculare. I diversi microbioti comunicano tra loro ed è stato dimostrato che una alterazione del microbiota intestinale porta come conseguenza ad alterazioni dell'equilibrio microbico degli altri distretti, come per esempio quello vaginale o quello epidermico.

Questo organo è strano dicevo, perché a differenza di tutti gli altri non segue una eredità genetica, bensì prevalentemente una eredità di tipo ambientale. Nonostante esista una eredità verticale mamma-bambino per il microbiota, con il microbiota vaginale che è il primo a colonizzare l'intestino del cucciolo (in caso di parto naturale) non c'è dubbio che l'ambiente sia la determinante maggiore per il microbiota intestinale. Lo dimostrano chiaramente gli studi sui gemelli monozigotici, separati alla nascita, il cui microbiota diventa diversissimo ma simile agli altri bambini coetanei che condividono lo stesso ambiente e le stesse abitudini alimentari. L'evoluzione "ambientale" del microbiota intestinale dura circa 3 anni, poi si arriva ad una sorta di stabilità ecologica soggettiva, che non

è però definitiva. Già, perché il microbiota è un organo che evolve continuamente, dipendentemente della dieta, dallo stile di vita e dagli inquinanti ambientali cui è particolarmente esposto. Diete di tipo occidentale (molti grassi e molti zuccheri), fumo, sedentarietà, ma anche pesticidi, additivi alimentari e microplastiche sono tutti "stressor" del microbiota, che lentamente possono alterarlo e portarlo nella condizione di disequilibrio chiamata disbiosi. Per semplificare, possiamo dire che il microbiota intestinale è costituito da due gruppi di microrganismi, quelli buoni detti simbiotici e quelli potenzialmente cattivi detti patobionti. Un microbiota in salute è ricco di simbiotici e contiene popolazioni limitate di patobionti. Quando si instaura una disbiosi, i rapporti si invertono.

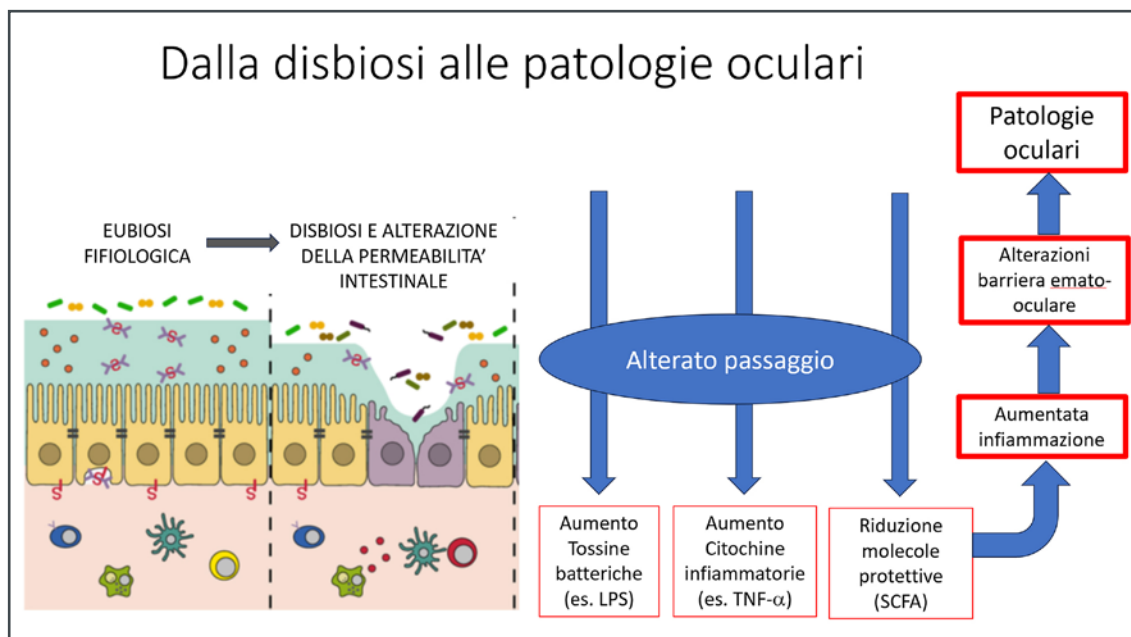


Figura 2 - La disbiosi intestinale è legata ad un aumento della permeabilità intestinale. Queste due condizioni che sono strettamente connesse causano una modificazione del passaggio, dall'intestino al circolo, di metaboliti microbici sia protettivi che pericolosi per la nostra salute. La diminuzione dei metaboliti positivi come gli acidi grassi a catena corta (o SCFA) e l'aumento di quelli pericolosi, come la tossina microbica lipopolisaccaride (LPS) o le citochine pro-infiammatorie, causano una aumentata infiammazione sistemica, una alterazione della barriera emato-oculare ed aumentano il rischio di sviluppare patologie oculari.

Crescono i patobionti a discapito dei simbiotici che diminuiscono. In questa condizione, che nella maggioranza dei casi è clinicamente silente (cioè non abbiamo sintomi) avvengono una serie di alterazioni che coinvolgono tutti i nostri organi, occhio incluso.

La prima cosa che accade è che il sistema immunitario dell'intestino (chiamato GALT nell'acronimo anglosassone) si attiva, reagisce all'eccesso dei patobionti ed inizia a sintetizzare anticorpi (classe IgA) che secerne direttamente nel lume intestinale nel tentativo di bloccarne la crescita. Questa condizione rappresenta una infiammazione cronica silente dell'intestino. L'intestino però, è il campo di addestramento delle cellule immunitarie. L'intestino infiammato produce cellule immunitarie addestrate in una situazione di infiammazione che poi migrano, in circolo nel sangue e nella linfa, spargendo questa

infiammazione inizialmente intestinale a tutto l'organismo. Anche se l'occhio gode del cosiddetto "privilegio immunitario" cioè ha una buona capacità di tollerare l'introduzione di antigeni estranei senza scatenare risposte infiammatorie distruttive, l'arrivo di queste cellule immunitarie iperreattive rende più votato all'infiammazione anche l'occhio.

La seconda cosa che accade nell'intestino in disbiosi è che l'infiammazione locale aumenta la permeabilità intestinale. L'intestino funziona da filtro estremamente selettivo: raccoglie ed assimila i nutrienti presenti nel lume intestinale e blocca il passaggio delle molte molecole "tossiche" che sono presenti, sintetizzate dai batteri o ingerite con il cibo.

Tra queste una delle più note è il lipopolisaccaride o LPS, tossina prodotta dai batteri del microbiota Gram negativi. La disbiosi altera il

metabolismo che avviene nel lume intestinale, e aumenta la sintesi di molecole potenzialmente pericolose per la nostra salute (come l'LPS, per esempio). L'alterata permeabilità intestinale, definita anche come "leaky gut" o intestino gocciolante, le lascia passare in circolo, in quantità molto più elevate di quanto dovrebbe accadere (Fig. 2). Quindi, complessivamente, il microbiota in disbiosi riduce la sintesi di fattori protettivi e aumenta quella di tossine che, per l'alterata permeabilità intestinale, finiscono in circolo in quantità troppo elevate.

La Tabella 1 riassume le molecole protettive per l'occhio, prodotte dal microbiota, che diminuiscono in caso di disbiosi, e quelle tossiche che aumentano in caso di disbiosi, e possono raggiungere l'occhio, superando o alterando la barriera emato-oculare (BEO).

Ai metaboliti analizzati in Tabella 1 si aggiungono, quando la permeabilità intestinale si altera profondamente, frammenti microbici che possono passare in circolo, come per esempio pezzi delle pareti cellulari microbiche, che contengono forti determinanti antigenici e che quindi diffondono rapidamente l'infiammazione intestinale in tutto il nostro corpo, occhi inclusi.

La terza cosa che accade in un intestino con disbiosi, infiammazione di basso grado e alterata permeabilità intestinale è che l'assorbimento dei nutrienti, e soprattutto quello dei micronutrienti, diminuisce di efficienza.

Tornando agli studi AREDS da cui abbiamo iniziato, ecco quei micronutrienti fondamentali per preservare la salute dell'occhio, come luteina, zeaxantina, zinco, rame, vitamine C ed E, vengono assorbiti di meno, a parità di quantità ingerite con la dieta. Ecco, già una buona dieta mediterranea, fatica a fornirci le quantità di micronutrienti definiti protettivi dagli studi AREDS.

Figuriamoci se l'intestino ne diminuisce anche l'assorbimento.

Ma non si tratta solo dei micronutrienti quali vitamine e minerali. Ci sono moltissime molecole vegetali antiossidanti, come i polifenoli, che oggi vengono studiati come nutrienti emergenti per la salute oculare [2], la cui assimilazione diminuisce in caso di disbiosi.

Quindi, diventa molto meno utile supplementare micronutrienti tramite integratori alimentari se l'intestino cui li introduciamo non è in grado di assimilarli. O ne assimila molti di meno di quello che ci aspetteremmo.

Il ruolo del microbiota nella salute dell'occhio lo conosciamo anche dagli studi che vengono fatti nei modelli di topo. I topi, infatti, ci permettono di ottenere topi totalmente privi di microbiota (detti germ-free) cui possiamo aggiungere un microbiota costruito in laboratorio (creando i topi definiti gnotobiotici) o trapiantare un microbiota fecale di un altro animale, con la tecnica definita FMT (Fecal Microbiota Transplantation). In questi esperimenti, il trapianto di microbiota di topi anziani in topi riceventi giovani ha causato loro una forte accelerazione dell'infiammazione della retina età-correlata.

Al contrario, trapiantare un microbiota giovane in un topo anziano addirittura inverte il processo di infiammazione retinica associata all'età, ringiovanendola [3].

Questi studi sui topi, molto interessanti, ci dicono alcune cose fondamentali che dobbiamo tradurre sull'uomo (ricerca traslazionale, appunto). La prima considerazione è che, come tutti i nostri organi, anche il microbiota invecchia e con l'invecchiamento aumenta la sintesi dei metaboliti pericolosi per l'occhio e diminuisce quella dei metaboliti protettivi. In più, partecipando attivamente a quel meccanismo definito dal prof.

TABELLA 1

Metaboliti con effetto protettivo sull'occhio.

Questi metaboliti attraversano la BEO e contribuiscono a mantenere la salute dell'occhio, riducendo l'infiammazione e proteggendone le diverse componenti cellulari.

Metabolita	Effetti sull'Occhio
Acidi grassi a catena corta (SCFA) (Acetato, Propionato, Butirato)	• Sono i più studiati e hanno effetti antinfiammatori sulle cellule nervose e sulla microglia. Rafforzano l'integrità della BEO aumentando le proteine delle giunzioni strette. • Modulano l'attività della microglia, riducendo la neuroinfiammazione.
Acidi biliari idrofilici (es. UDCA, GUDCA)	• Attraversano la BEO e proteggono le cellule nervose dallo stress ossidativo e dall'apoptosi (morte cellulare programmata).
3-Indolepropionico (IPA)	• Deriva dal metabolismo batterico del triptofano. Ha proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, e contribuisce a preservare l'integrità della BEO.
Ammidi acide a catena ramificata (BCAA) (Valina, Leucina, Isoleucina)	• Una volta attraversata la BEO, questa classe di aminoacidi può influenzare la sintesi di neurotrasmettitori come dopamina nelle cellule amacrine.
Vitamina K2 (MK-7)	• Prodotta da alcuni batteri intestinali, attraversa la BEO e può proteggere le cellule nervose dallo stress ossidativo di origine mitocondriale.

Metaboliti con effetto potenzialmente tossico.

Alcuni metaboliti microbici possono avere effetti dannosi sull'occhio, specialmente quando presenti a concentrazioni elevate.

Metabolita	Effetti sull'Occhio
Trimetilammina-N-ossido (TMAO)	• Ad elevate concentrazioni (spesso associate a diete ricche di carne rossa) danneggia la BEO, promuove l'infiammazione oculare e la disfunzione vascolare. Danneggia la retina e i suoi vasi sanguigni.
Lipopolisaccaride (LPS)	• È un potente agente infiammatorio che, quando raggiunge l'occhio, agisce innescando una cascata infiammatoria rapida e ben documentata. Infatti, viene utilizzato per indurre sperimentalmente l'uveite endotossica negli animali da esperimento.
Acidi biliari idrofobici	• Gli acidi biliari idrofobici (come l'acido chenodesossicolico, CDCA, e l'acido desossicolico, DCA) sono molecole tossiche che, quando si accumulano nel compartimento oculare, contribuiscono in modo significativo a processi infiammatori, degenerativi e di danno tissutale. I principali bersagli sono la retina e la superficie oculare.
Acido D-lattico	• Un eccesso di questo isomero dell'acido lattico, prodotto in alcune condizioni di disbiosi, è stato associato all'Atrofia Ottica nei bambini con acidosi lattica congenita. Si ritiene perciò che questo metabolita microbico possa contribuire al danneggiamento del nervo ottico.

Claudio Franceschi come "Inflammaging", ovvero infiammazione cronica di basso grado correlata all'età, che nasce principalmente nell'intestino ma diventa sistemica [4], il microbiota definisce anche la velocità con cui invecchiamo. La seconda considerazione è che il microbiota intestinale si può modulare e migliorare, utilizzando dieta, stile di vita ed integratori alimentari, molto più di quanto si possa modulare un fegato o un pancreas.

Cioè, tra tutti i nostri organi è il più facile da compromettere, perché basta perseverare con una dieta sbagliata, ma è anche il più facile da ripristinare.

Per riassumere i concetti chiave di questa breve dissertazione sull'asse microbiota-intestino occhio, possiamo provare a sintetizzare i punti chiave di questo asse.

Punto 1. L'Asse intestino-occhio è una realtà sia fisiologica che patologica.

Allo stato attuale delle conoscenze, l'asse intestino-occhio non è un'ipotesi, ma un asse di comunicazione ben documentato. Il microbiota intestinale, attraverso i suoi metaboliti e i componenti della parete batterica, influenza direttamente e indirettamente l'omeostasi e l'infiammazione dell'occhio.

La composizione del microbiota e l'integrità della barriera intestinale sono determinanti critici per la salute oculare.

Punto 2. I Metaboliti microbici circolanti influenzano la salute dell'occhio

I metaboliti prodotti dal microbiota possono avere effetti diametralmente opposti sull'occhio, a seconda della loro natura, concentrazione e del contesto sistemico. Un microbiota sano ha un bilancio che predilige la sintesi di metaboliti

protettivi, mentre viceversa un microbiota in disbiosi favorisce un bilancio in cui i metaboliti dannosi prevalgono.

3. Le barriere sono collegate al microbiota intestinale

Sia la barriera intestinale che la barriera emato-oculare giocano un ruolo centrale nella salute dell'occhio. Se aumenta la permeabilità intestinale (disbiosi e "leaky gut") aumentano anche i metaboliti dannosi in grado di entrare nel circolo sistemico.

Questi metaboliti, una volta in circolo, compromettono anche la barriera emato-oculare, alterandone le giunzioni e permettendo l'ingresso di sostanze tossiche e cellule infiammatorie nell'occhio. Il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale è quindi un obiettivo terapeutico per la salute dell'occhio.

4. Il privilegio immunitario dell'occhio è modulato dal microbiota intestinale

Il "privilegio immunitario" dell'occhio non è assoluto, ma viene influenzato dal microbiota intestinale. Metaboliti come gli SCFA contribuiscono a mantenere un microambiente oculare antinfiammatorio, mentre sostanze come LPS e acidi biliari idrofobici lo rompono, innescando attivazione microgliale e infiammazione cronica nell'occhio.

5. Patologie oculari collegate ad una compromissione del microbiota intestinale

Moderne e solide evidenze scientifiche collegano la disbiosi intestinale e i metaboliti microbici alle principali patologie oculari quali Degenerazione Maculare Collegata all'Età (AMD), retinopatia Diabetica (RD), Uveite, Sindrome dell'occhio secco e Glaucoma.

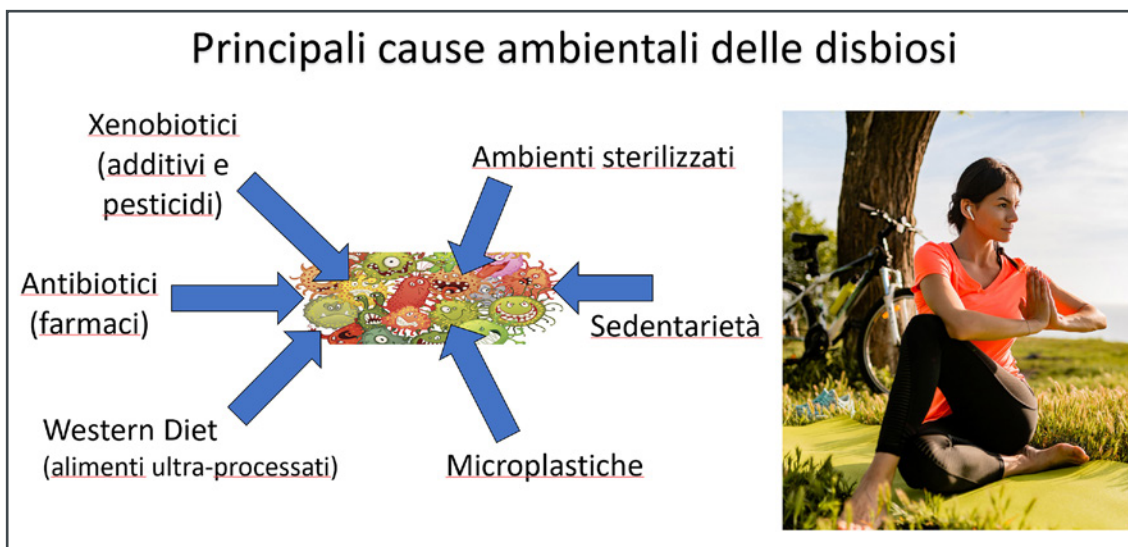


Figura 3 - Le principali cause di disbiosi nei paesi industrializzati ad elevato reddito pro-capite sono riassunte nella figura. La dieta di tipo occidentale, ricca di alimenti ultra-processati, grassi e zuccheri, e ricca di pesticidi e additivi alimentari (definiti come sostanze estranee e Xenobiotici) racchiude un insieme di fattori di rischio per il microbiota intestinale. Anche la sedentarietà è un fattore pro-disbiotico. Soprattutto per i bambini, la crescita in ambienti sterilizzati e l'abuso di antibiotici sono condizioni fortemente negative al fine della costruzione di un microbiota sano e robusto. Le microplastiche sono inquinanti ambientali emergenti, capaci di alterare sia il microbiota che la permeabilità intestinale. Infine, lo stress cronico è una causa di alterazione dell'omeostasi intestinale.

6. Il microbiota intestinale è un "organo endocrino" per l'occhio

Infatti, produce metaboliti che agiscono come veri e propri ormoni, capaci di attraversare la barriera emato-oculare e modulare l'infiammazione, lo stress ossidativo, il metabolismo cellulare e la sopravvivenza neuronale.

Per concludere, vorrei solo aggiungere una considerazione personale e un suggerimento operativo di tipo nutrizionale. È chiaro che dobbiamo attenderci che "nel mondo moderno qualsiasi idea, anche la più rivoluzionaria, venga rapidamente assorbita, neutralizzata e venduta come un prodotto" [5].

E per il microbiota esistono già migliaia di integratori a base di probiotici (che mai colonizzeranno il nostro intestino), simbiotici o post-biotici, che promettono miracoli in termini di miglioramento del microbiota intestinale. In realtà, gli studi pubblicati ci dicono che -quando

funzionano- questi prodotti agiscono su setting sperimentali specifici, quando cioè conosciamo molto bene il microbiota di partenza e/o il sottotipo di patologia per cui li stiamo utilizzando. Nella pratica invece, questi prodotti vengono scelti con criteri molto diversi, spesso comprati al supermercato per il colore della confezione o suggeriti dal farmacista (generalmente legati a qualche tipo di tornaconto economico) e si pensa che possano migliorare qualsiasi microbiota di partenza.

Un modo certo che possiamo utilizzare per migliorare il nostro microbiota è la nostra dieta, che deve essere con un'ampia base vegetale perché i microrganismi simbiotici del microbiota sono sostanzialmente vegani, e dobbiamo nutrirli.

E questi alimenti vegetali dobbiamo mangiarli in gran parte crudi, per mantenere il tenore di micronutrienti che verrebbero alterati o allontanati

dalla cottura. Poi dobbiamo mantenerci attivi, perché il microbiota intestinale è modulato positivamente dall'attività fisica [6]. Infine, dobbiamo evitare i contaminanti che hanno dimostrato di danneggiare il nostro microbiota, come gli additivi alimentari tipici degli alimenti industriali ultra-processati, i pesticidi (i prodotti

di agricoltura biologica aiutano a preservare il microbiota sano) e le microplastiche, molto presenti per esempio nelle bottiglie e bottigliette d'acqua in plastica (Fig. 3).

La ricerca, quella seria, non mancherà di offrire integratori alimentari capaci di migliorare davvero il microbiota intestinale.

REFERENCES

1. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011 Apr 7;472(7341):57-63. doi: 10.1038/nature09922.
2. D'Angelo A, Giannaccare G, Lixi F, Troisi M, Adamo GG, Lee D, De Pascale I, Pellegrino A, Vitiello L. Polyphenols and Eye Health: A Narrative Review of the Literature on the Therapeutic Effects for Ocular Diseases. *Nutrients*. 2025 Dec 25;18(1):69. doi: 10.3390/nu18010069.
3. Parker A, Romano S, Ansoorge R, Aboelnour A, Le Gall G, Savva GM, Pontifex MG, Telatin A, Baker D, Jones E, Vauzour D, Rudder S, Blackshaw LA, Jeffery G, Carding SR. Fecal microbiota transfer between young and aged mice reverses hallmarks of the aging gut, eye, and brain. *Microbiome*. 2022 Apr 29;10(1):68. doi: 10.1186/s40168-022-01243-w.
4. Santoro A, Zhao J, Wu L, Carru C, Biagi E, Franceschi C. Microbiomes other than the gut: inflammaging and age-related diseases. *Semin Immunopathol*. 2020 Oct;42(5):589-605. doi: 10.1007/s00281-020-00814-z.
5. Giorgio Gaber, "Il mercato", Teatro Canzone. Un'Idiozia Conquistata a Fatica, 1997-2000.
6. Li C, Li J, Zhou Q, Wang C, Hu J, Liu C. Effects of Physical Exercise on the Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2024 Aug 11;16(16):2657. doi: 10.3390/nu16162657.

**Amedeo Lucente***Oculista Libero Professionista*

Gli Stati Uniti prenderanno la Groenlandia in un modo o nell'altro?

Una storia antica, una contesa modernissima

Il toponimo Groenlandia affonda le proprie radici nel termine norreno Grønland, "Terra Verde". A coniarlo fu Erik il Rosso, navigatore vichingo di origine normanna, così soprannominato per il colore della barba e dei capelli. Suo padre, Thorvald Asvaldsson, fu bandito dalla Norvegia e costretto a salpare verso l'Islanda con il giovanissimo Erik e il resto della sua famiglia. Diventato adulto Erik, per motivi non precisati, subì la stessa sorte paterna: dovette lasciare l'Islanda e migrare verso la Groenlandia, dove fondò il primo insediamento europeo intorno all'anno 984 d.C. Secondo alcune fonti scelse per quella terra tale appellativo per rendere l'isola più attraente e favorirvi l'insediamento di nuovi coloni. Altre fonti supportano la tesi naturalistica sostenendo che, nonostante l'isola inesplorata fosse ricoperta da ghiaccio tutto l'anno, alcune aree costiere, le più meridionali, in estate apparissero verdi intorno all'anno 1000.

Gli Inuit (in lingua inuktitut, significa uomini; singolare inuk o inuq) insieme agli Yupik sono le popolazioni indigene dell'Artico. Presenti in Alaska, Canada, Groenlandia, discendono dai Thule, popolo dell'antica omonima città della

Groenlandia, a nord del circolo polare artico, distante 1300 dal polo Nord. In quell'area estrema della terra furono ritrovati resti archeologici più significativi di quell'antica civiltà. Gli Inuit sono popoli molto resilienti, abili cacciatori e pescatori di foche, balene, renne, costruttori di igloo e kayak. In quell'ambiente così ostile riescono a vivere da millenni in armonia. Il termine "eschimese", fabbricante di racchette da neve, di origine esterna e dal significato dispregiativo, è oggi rifiutato dalle comunità locali. La Groenlandia inizialmente dal 1380 fu sotto il controllo danese-norvegese e, dal 1721, divenne formalmente colonia danese.

Il 1953: l'anno della svolta

Nel 1953, anno cruciale per la storia moderna degli Inuit e della Groenlandia, l'isola cessa di essere colonia e diventa contea del regno danese. Quell'anno gli Stati Uniti acquistarono dal governo danese il territorio di Thule, necessario per una base militare nell'artico. Gli Inuit furono indotti a trasferirsi più a nord, nell'attuale cittadina di Qaanaaq (656 abitanti), uno dei centri abitati più settentrionali del mondo, nel fiordo di Inglefield. Tale trasferimento venne attuato in

nome della sicurezza e per fare spazio a una pista di atterraggio della base segreta militare USA costruita velocemente in una sola estate.

La Pituffik Space Base (attualmente 235 persone) è l'unico Hab che gli Stati Uniti possiedono nell'Artico, gestito dalla U.S. Air Force. Gli USA, pur avendo acquistato il territorio, i diritti di sovranità rimasero alla Groenlandia. Per l'uso della base gli Stati Uniti pagano un "affitto" di 300 milioni di dollari annui, con "cessione temporanea della sovranità". Entrambi i Paesi, Usa e Danimarca, secondo tale accordo, devono collaborare nel difendere militarmente l'isola, membro della NATO. Fino al 2023 la base militare era conosciuta come "Thule Air Base"; la decisione dell'amministrazione Biden di rinominarla Pituffik è stata presentata come un omaggio alla cultura indigena locale.

Nel 1953 la popolazione totale della Groenlandia era di 23.000 abitanti. Gli Stati Uniti, impiegando 120 navi e 12.000 persone, costruiscono il loro Hub militare-tecnologico con l'obiettivo di prepararsi a un potenziale attacco nucleare sovietico.

Autonomia, fragilità sociali e identità

Più di un terzo della popolazione della Groenlandia vive a Nuuk, capitale, principale centro culturale ed economico dell'isola, sede



del governo. L'economia groenlandese si fonda prevalentemente sulla pesca industriale destinata all'esportazione; la caccia a foche e balene sopravvive più come elemento identitario che come reale pilastro economico.

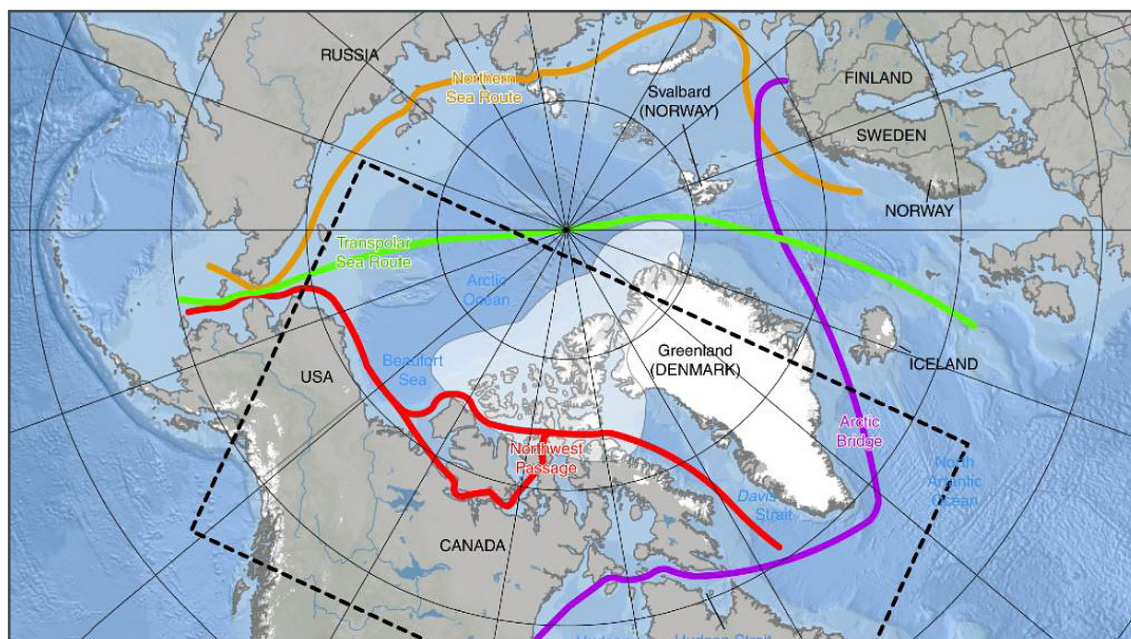
La transizione accelerata verso la modernità ha però prodotto profonde fratture sociali. Il tasso di suicidio è a quelle latitudini tra i più alti al mondo, soprattutto tra i giovani; alcolismo e



La Capitale della Groenlandia, Nuuk.

violenza domestica sono molto diffusi. Nel 1979 l'isola ottenne dalla Danimarca l'auto-governo interno (hjemmestyre). Nel 1985 uscì dalla Comunità Economica Europea per affrancarsi dai regolamenti sulla pesca e sulla caccia alla foca contrari alla tradizione di quei popoli; oltretutto impedivano la possibilità della stessa

sopravvivenza di molte comunità Inuit. Nel 2009, con il Self-Government Act, tutta l'isola ottenne la piena autonomia legislativa, giurisdizionale e il diritto all'autodeterminazione; alla Danimarca restò la sovranità sulla politica estera e sulla difesa. La Groenlandia rientra dunque sotto l'ombrello



Rotte artiche.

protettivo della NATO, tutelata dal famoso art. 5 del Patto che protegge i paesi membri dell'Alleanza atlantica secondo il principio: "un attacco a uno è un attacco a tutti".

Le mire statunitensi sulla Groenlandia cominciano da lontano

L'interesse statunitense per la Groenlandia non è affatto recente. Già all'indomani dell'acquisto dell'Alaska il Segretario di Stato William Seward considerava la Groenlandia come il tassello mancante per il dominio nordamericano nell'Artico. Il "Alaska Purchase" fu possibile per l'accordo internazionale tra Stati Uniti d'America e l'Impero russo; l'estensione territoriale era di circa 1.600.000 km².

Attualmente l'Alaska ha una maggiore superficie: la terra è sempre la stessa, sono cambiati i criteri di misurazione. Il prezzo pagato per l'Alaska fu di 7,2 milioni di dollari, quasi 4 centesimi a ettaro. Il trattato fu firmato il 30 marzo 1867 dallo stesso William H. Seward, ispiratore, artefice e promotore dell'acquisto, e dal capo

diplomatico russo Eduard de Stoeckl.

Nel 1917, durante la Prima Guerra Mondiale, gli Stati Uniti temevano che la Germania potesse sottomettere la Danimarca. Le rotte atlantiche, se i possedimenti danesi nel Mar dei Caraibi fossero caduti sotto l'egemonia tedesca, potevano essere compromesse. Washington corse ai ripari e acquistò le Isole Vergini, Saint John, Saint Croix e Saint Thomas, dalla Danimarca (1752-1917), cessione ratificata da un referendum popolare dalla Danimarca.

Tutto lo scenario delle comunicazioni marittime cambiò con l'apertura del Canale di Panama nel 1914, e il necessario controllo dei mari a sud-est del golfo del Messico; allora si chiamava ancora così.

Il timore che la Germania occupasse le isole e potesse trasformarle in basi per i propri sommergibili sembrava qualcosa di concreto; altrettanto impellente appariva agli USA garantire sicurezza alle rotte verso il canale di Panama, una priorità non negoziabile né rinviabile.

L'economia coloniale delle isole Vergini, fondata

bandiera danese venne in quel giorno definitivamente ammainata e quella statunitense issata per sempre.

Il crescente ruolo strategico della Groenlandia

La Groenlandia, la maggiore isola della Terra, con il territorio meno densamente popolato del pianeta dopo l'Antartide (circa 0,03 ab./km²), con oltre due milioni di chilometri quadrati di estensione, sta assumendo un crescente valore strategico, commerciale e militare. Il cosiddetto Passaggio a Nord-Ovest lungo la costa canadese, il Passaggio a Nord-Est o Rotta del Mare del Nord lungo la costa artica russa, e la futura Rotta Transartica o Transpolare, che attraverserà l'Oceano Artico centrale, vedono la Groenlandia come un privilegiato avamposto.

Lo scioglimento dei ghiacci è una crescente reale possibilità. Secondo il rapporto 2023 dell'IPCC, Intergovernmental Panel on Climate Change, forum scientifico formato nel 1988 da due organismi delle Nazioni Unite, l'Organizzazione meteorologica mondiale (OMM) e il Programma delle Nazioni Unite per l'Ambiente (UNEP), tra il 1979 e il 2018 il ghiaccio pluriennale della banchisa artica è diminuito di circa il 90%. Le proiezioni indicano che la perdita della calotta artica continuerà; alcune stime prevedono il primo giorno senza ghiaccio già prima nel 2030.

Con lo scioglimento dei ghiacci nuove rotte potrebbero diventare navigabili riducendo i tempi del trasporto delle merci. Il Passaggio a Nord-Ovest e quello a Nord-Est potrebbero essere aperti alla navigazione commerciale già nei prossimi anni. La rotta economicamente più significativa sarà però quella Transpolare: la riduzione della distanza tra Atlantico e Pacifico

avrebbe una rilevanza geopolitica straordinaria. Se si osserva una cartina geografica appare immediatamente evidente come la Groenlandia non sia una semplice isola. Per la grandezza sembra piuttosto un continente circondato dal mare.

Paolo Gila, giornalista e scrittore con lunga esperienza radiotelevisiva, volto noto del grande schermo per l'informazione riguardante i mercati economici finanziari internazionali, in un suo recente articolo l'ha paragonata ad una sorta di "Australia del Nord", anche se ghiacciata e inospitale.

Secondo numerosi scienziati americani, cinesi e russi che hanno studiato i fondali e le zone interne, l'isola possiede enormi giacimenti di petrolio, oro, Terre rare, grafite e persino uranio. Un rapporto del 2023 del Servizio geologico di Danimarca e Groenlandia (GEUS) conferma che l'isola possiede 25 dei 34 minerali critici individuati dall'UE, tra cui grandi giacimenti di grafite (fondamentale per l'industria militare), litio (per le batterie) e terre rare (per le tecnologie pulite). Sono soprattutto quest'ultime ad attrarre gli interessi dei grandi della Terra.

La proposta di Trump e la risposta silenziosa europea

Le proposte di Trump sulla Groenlandia sono state varie e tutte poco diplomatiche. Fonti accreditate europee hanno fatto trapelare che il piano prevede di concedere agli Stati Uniti la sovranità su alcune basi militari sul modello di Cipro, un'ex colonia britannica.

La Repubblica di Cipro, Stato membro dell'Unione europea dal 1° maggio 2004 e del Commonwealth dal 13 marzo 1961, dopo la sua indipendenza del 1960 dalla Gran Bretagna ha mantenuto due basi militari inglesi, Akrotiri e

Dhekelia, il cui territorio è a sovranità britannica, anche se utilizzabile solo per scopi militari e senza sfruttamento del territorio.

Anche se, come è stato detto, gli Stati Uniti hanno una sola base militare in Groenlandia, la Pituffik Space Base (un tempo Thule Air Base), durante la Guerra Fredda le basi americane sull'isola erano ben 17. Non è chiaro se gli USA richiederanno altre basi e se le rivendicheranno anche loro territorio.

La bellicosità di Donald Trump sembra scemata almeno sulla Groenlandia. Ha ritirato l'ennesima minaccia di dazi a chi avesse inviato truppe nell'isola, anche se simboliche, ma non ha rinunciato al "pezzo di ghiaccio", così ha appellato l'isola al Forum economico mondiale di Davos. Il tycoon è pronto a trattare. Sembra che il segretario generale della Nato Mark Rutte sia riuscito a mitigare le mire espansionistiche USA in un "un quadro di un futuro accordo riguardante la Groenlandia e l'intera regione artica", con la promessa del rispetto del principio di sovranità della Danimarca sull'isola.

Il primo ministro Mette Frederiksen, leader del Partito Socialdemocratico, ha affermato:

"Possiamo negoziare su tutto ciò che riguarda la politica: sicurezza, investimenti, economia. Ma non possiamo negoziare sulla nostra sovranità". Cessata l'opzione bellica, il tycoon sta valutando con i suoi esperti finanziari la possibilità di dare ai 57 mila abitanti della Groenlandia un milione di dollari a testa se voteranno, in un referendum ad hoc predisposto, di entrare a far parte degli Stati Uniti, fatto salvo che i voti a favore dell'annessione agli USA supereranno il 60%. Il piano e la cifra sembrano folli, come folle è buona parte della politica di Trump. Il prezzo da pagare è tuttavia solo una piccola parte del budget complessivo che gli Stati Uniti spendono ogni anno per la difesa, 798,8 miliardi di dollari. La Groenlandia, da periferia glaciale, si avvia così a diventare uno dei cuori pulsanti della geopolitica del XXI secolo. E la domanda iniziale rimane aperta: Washington, o per meglio dire Trump, tenderà davvero, in un modo o nell'altro di prendersela? Vedremo come andrà a finire. Ma anche da questa incredibile "trumpiana" vicenda i trattati internazionali, così in pericolo, potrebbero subire uno scossone definitivo, diventare semplice carta straccia.