

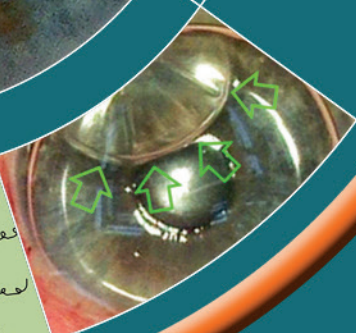
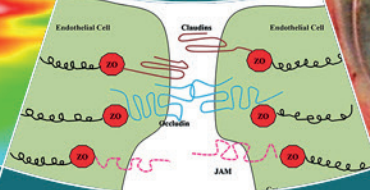
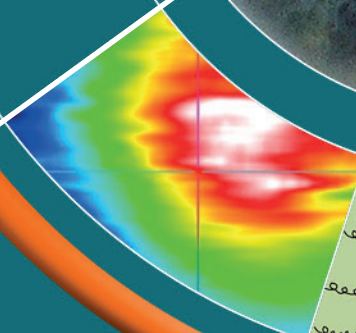
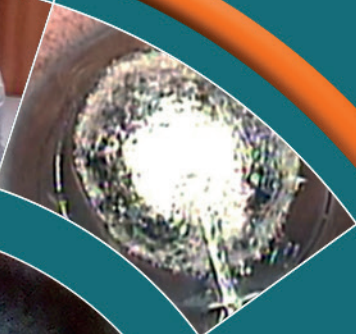
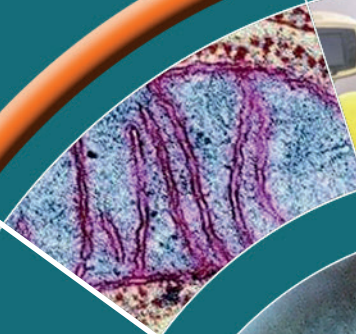
# oftalmologia *domani*

Anno XII - 2021

II Quadrimestre  
Maggio - Agosto 2021

## EDITORIALE

1 Intervista  
8 Articoli  
Ophthalmology  
in the World



# s o m m a r i o

<b>EDITORIALE</b>	<b>P. 3</b>
<b>Il "caffè sospeso" dell'Oftalmologia Italiana</b> <i>Antonio Rapisarda</i>	
<b>COSA LEGGERETE IN QUESTA EDIZIONE</b>	<b>P. 4</b>
<i>Amedeo Lucente</i>	
<b>LE INTERVISTE DI OFTALMOLOGIA DOMANI</b>	<b>P. 8</b>
<b>Dott. Michele Marraffa</b> <i>di Amedeo Lucente</i>	
<b>COVID-19</b>	<b>P. 12</b>
<b>Un reparto di oftalmologia in prima linea in era Covid</b> <i>Miroslav Kacerik</i>	
<b>CHERATOPLASTICA</b>	<b>P. 19</b>
<b>Cheratoplastica lamellare anteriore profonda assistita da laser a Femtosecondi: risultati preliminari di una nuova tecnica standardizzata</b> <i>Alessandra Mancini, Giuseppe Giannaccare, Andrea Lucisano, Vincenzo Scoria</i>	
<b>DEGENERAZIONE MACULARE SENILE</b>	<b>P. 26</b>
<b>La fotobiomodulazione nel trattamento della degenerazione maculare senile atrofica: una nuova prospettiva terapeutica</b> <i>Pier Luigi Esposti, Giulia Esposti, Francesco Costantino</i>	
<b>CANALOPLASTICA</b>	<b>P. 34</b>
<b>La canaloplastica. Una storia d'amore che dura da 13 anni</b> <i>Paolo Brusini</i>	
<b>SUPERFICIE OCULARE</b>	<b>P. 47</b>
<b>Emoderivati nelle patologie della superficie oculare</b> <i>Giovanna Gabbriellini, Francesco Sartini, Martina Menchini</i>	
<b>RETINA</b>	<b>P. 53</b>
<b>Foro maculare a tutto spessore secondario ad edema maculare post occlusione della vena centrale della retina: Case Report</b> <i>Pierpaolo Patteri, Pierangelo Pintore, Pierpaolo Pintore, Giulia Pintore, Giuseppina Casu</i>	
<b>GLAUCOMA</b>	<b>P. 58</b>
<b>Glaucoma e stili di vita. Possiamo fare qualcosa oltre ad abbassare la pressione?</b> <i>Enrico Martini</i>	
<b>OPHTHALMOLOGY IN THE WORLD</b>	<b>P. 65</b>
<b>Uno sguardo all'oftalmologia in Russia</b> <i>Anna Bugrova</i>	
<b>ANGIOGRAFIA</b>	<b>P. 69</b>
<b>La Pachicoroide</b> <i>Francesco Sartini, Martina Menchini, Michele Figus</i>	
<b>BIOMARKERS RETINICI</b>	<b>P. 74</b>
<b>Interpretazioni tomografiche della retina fotorecettoriale e valore funzionale della membrana limitante esterna</b> <i>Amedeo Lucente</i>	

oftalmologia**domani**  
Anno XII - II Quadrimestre  
Maggio-Agosto 2021

#### **Soci Fondatori:**

Costantino Bianchi  
Antonio Rapisarda

#### **Direttore**

#### **Responsabile:**

Antonio Rapisarda

#### **Vice Direttore:**

Amedeo Lucente

#### **Scientific Board:**

Romeo Altafini  
Paolo Angeletti  
Aldo Caporossi  
Odile Correnti  
Stefano Fichera  
Michele Figus  
Emilia Gallo  
Daniela Lombardo  
Tommaso Salgarello

oftalmologiadomani@jaka.it

#### **Progetto grafico e impaginazione:**

**Jaka**  
CONGRESSI

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

#### **Art**

Simona Pelosi  
s.pelosi@jaka.it

# Il “caffè sospeso” dell’Oftalmologia Italiana



Antonio Rapisarda

**A** cosa serve una società scientifica? Tra i primi, basilari obiettivi, favorire la promozione della scienza, creare una rete di conoscenze fra gli associati che sviluppi lo spirito di appartenenza, svolgere ruolo di riferimento in campo educativo e culturale, essere punto di riferimento etico per una intera comunità professionale. Il tutto ovviamente attraverso meccanismi democratici (peraltro sanciti dalla nostra costituzione).

A leggere lo statuto della SOI, dopo le didascaliche buone intenzioni, nelle parti dedicate alla gestione (molto) politica della società, si snocciolano una serie di “doveri” dei soci e di “diritti” di Presidente e CD. Il risultato? Il socio più che iscritto ad una società scientifica sembra caduto in una rete di regole, alcune delle quali un po’ bizze, come l’obbligo di informare gli organi della Associazione della propria partecipazione o iscrizione ad altra Associazione.

Come se non bastasse, talora Presidente e CD fanno ricorso ad estemporanei provvedimenti punitivi. Non hai approvato il bilancio? Non condividi il mio pensiero? Ed io ti sospendo.

Nasce così una nuova singolare categoria: il “socio sospeso”.

Che dalle nebulose pianure del nord ci si sia ispirati alla meridionale usanza del “caffè sospeso”? Questo ci farebbe ben sperare, visto che il caffè sospeso ha valenza di cortesia o di buon cuore.

Anche se... quando ad essere “sospesi” sono ben 500... che dire?

Ma coraggio ragazzi, è pronto per voi un bel programma di rieducazione e riabilitazione.

L’organo supremo ha disposto che vi sia data una possibilità: un bel corso con esame finale e sarete “riabilitati”. È gradito il saio ed il capo cosperso di cenere.

Vien da chiedersi come si sia arrivati a questo punto, quando abbiamo smesso di occuparci di scienza, quando i soci non sono stati più visti come una comunità e sono diventati un elettorato?

Abbiamo certamente commesso degli errori, ci siamo parecchio distratti ed abbiamo reso possibile la liceità di determinati comportamenti da parte degli organi direttivi della società.

E quanto è giusto adesso guardare altrove? Non è giusto affatto.

Giusto sarebbe ricondurre la SOI nel binario della correttezza e della legalità. Dove l’etica non è un enunciato personale ma un principio universale. Dove il buonsenso indichi la via della mediazione e dove il bene della intera comunità scientifica e professionale venga posto al di sopra di interessi personali e beghe di potere.

Quanto è ancora possibile?

*Il Direttore  
Antonio Rapisarda*

# Cosa leggerete in questa edizione



Amedeo Lucente

L'intervista a *Michele Marraffa* apre questo secondo quadrimestre di *Oftalmologia Domani*. Michele è Oftalmologo di lungo corso con la passione per il Glaucoma. Direttore Responsabile dell'U.O.C. di Oculistica dell'Ospedale di Bussolengo, il suo impegno comprende anche il presidio di Villafranca. Lo sguardo alla formazione delle nuove leve è stato un tema non trascurato dall'intervistato, perseguito con vigile e proficua sollecitudine. La fisiopatologia clinica e chirurgica dei glaucomi è l'argomento svolto agli specializzandi a Verona con ampio consenso e interesse, non senza note di personale esperienza sul campo. Ricordando i suoi Maestri come Luciano Bonomi, Michele ripercorre la sua carriera con uno sguardo mai nostalgico, sempre proiettato al futuro. Cultore degli scrittori classici, tra tutti il Sommo Poeta, il colloquio con Michele non lascia il lettore mai fuori dall'uscio della sua vita privata. Questo è un *"leitmotiv"* che ricorre spesso nelle nostre interviste, indice che si cerca sempre un contatto umano, far sentire l'intervistato come un amico. Il consiglio che emerge verso i giovani è quello di dedicarsi alla vita professionale e privata con la stessa intensità, con uguale slancio. Mai come in questo triste momento questo monito sembra appropriato, per ripensare e rivalutare i valori umani che contano a tutto tondo. Approfondendo il livello e i toni, il valido background culturale fa rispondere l'intervistato sempre adeguatamente. E se il dire prende iperboli inarrivabili sull'estetica, sul significato di bello, di buono, di bene, sulla necessità che divenga forma espressiva per salvare e salvarsi, come diceva Brodsky, la risposta incalza e non arretra, con eloquio sempre sobrio ma profon-

do. Queste riflessioni così toccanti hanno dato animo all'ultima risposta, al quesito sempre identico che chiude le nostre interviste. Nulla sembra però cambiare nonostante le risposte intonino in coro il *"de profundis"* del metodo per entrare in Medicina. Anche Michele si unisce agli altri intervistati su questa scia di pensiero. La strada nefasta ed infeconda che si sta percorrendo, che porta angustia e spegne ogni aspirazione dei nostri giovani, è stata da tutti individuata e, all'unanimità rinnegata. Tuttavia nulla sembra cambiare, scalfire le granitiche decisioni delle autorità scolastiche che così improvvidamente perseverano nelle loro decisioni.

*Miroslav Kacerik* ha vissuto più di altri lo *"tsunami"* del SARS-CoV-2. Miroslav ci illustra le vicende vissute nella sua Bergamo e delinea i quadri clinici oftalmologici riscontrati durante la pandemia. Le implicazioni oculari del Covid-19 sono percentualmente basse, fortunatamente non gravi. La via di trasmissione diretta tramite secrezioni oculari, benché possibile, è poco probabile rispetto alle droplets o al contatto con superfici contaminate. Ci illustra come mettere in atto le strategie più efficaci per prevenire la trasmissione del contagio, di concerto con le indicazioni delle autorità. Ci racconta che è stato necessario essere flessibili alle rapide riorganizzazioni che il livello pandemico richiedeva, e che è pronto ora a prestare assistenza anche per la campagna vaccinale. Il collega Miroslav, Direttore U.O.C. Oculistica Papa Giovanni XXIII di Bergamo, dopo aver passato in rassegna le modifiche del suo reparto necessarie per il Covid, conclude il suo articolo con una riflessione volta al futuro: l'utilizzo di

guanti, schermo di plexiglass sulle lampade a fessura, sanificazione tra una visita e l'altra, igienizzazione delle mani resteranno pratiche utili da continuare anche dopo la pandemia. Grazie per il tuo impegno; come pochi sei stato in prima linea contro il Covid, più di altri esposto al pericolo di contagio sul fronte più caldo del nostro territorio, dove tutto è iniziato e con più veemenza si abbattuta la pandemia, dove più facile era morire.

*Alessandra Mancini*, giovane specializzanda dell'Università Magna Graecia di Catanzaro, diretta magistralmente da Vincenzo Scorcia, ci presenta i risultati di 11 occhi con cheratocono operati con cheratoplastica lamellare anteriore profonda "Big Bubble", assistita con il laser a femtosecondi. Le difficoltà tecniche della procedura chirurgica, insieme alla sua scarsa riproducibilità, ne limitano tuttora una larga diffusione. Pur essendo uno studio limitato nel campione e senza gruppo di controllo, la superiorità di questo approccio rispetto alla DALK convenzionale sembra emergere. L'osservazione longitudinale a lungo termine per valutare gli esiti rifrattivi e visivi postoperatori potrà confermare i primi lusinghieri risultati avuti in questo studio. La stesura dell'articolo pienamente esaustivo in ogni sua parte denota il valore scientifico raggiunto dalla Scuola della Magna Graecia. Un augurio di cuore e d'affetto va alla giovane Alessandra, figlia d'arte, che troverà sicuramente, continuando i suoi studi a Catanzaro, la possibilità di irrobustire la sua formazione nel modo più valido ed efficacemente lungimirante.

*Pier Luigi Esposti* nel suo articolo muove dall'esigenza di rispondere alle patologie retiniche ad alta incidenza come la degenerazione maculare atrofica con una terapia alternativa ed innovativa. Più frequente causa di cecità legale al di sopra dei 55 anni nei paesi industrializzati, la maculopatia non trova risposte terapeutiche valide per il suo trattamento. Se i farmaci anti VEGF offrono una strada alla forma neovascolare, non altrettanto valide sono le possibilità farmacologiche per la forma atrofica. Pier Luigi prende in considerazione la fotobiomodulazione, recentemente proposta, come approccio promettente per un possibile trattamento della forma secca. La casistica è ancora insufficiente per trarre conclusioni ed elevare di rango tale procedura. L'applicazione della luce sui tessuti può suscitare risposte stimolanti e/o inibitorie secondo i parametri utilizzati dello spettro elettromagnetico. Una reazione tra la luce e il tessuto si definisce fotobiologi-

ca quando l'assorbimento dei fotoni modifica o modula la loro funzione. Dopo la descrizione delle molecole presenti nella retina fotorecetriche specializzate e non specializzate, l'autore espone le ragioni dei benefici della luce rossa e dell'infrarosso "vicino" come nuova possibilità terapeutica. I primi promettenti rapporti clinici in letteratura, associati ai numerosi studi preclinici su modelli animali, inquadrano la fotobiostimolazione come un trattamento non invasivo, utile ed efficace specie negli stadi iniziali della maculopatia atrofica. Grazie Pier Luigi per il tuo innovativo contributo e per aver descritto questa nuova possibilità in un campo senza apprezzabili alternative terapeutiche.

*Paolo Brusini* ci parla della canaloplastica. Intervento chirurgico non perforante parte dalla fisiopatologia del deflusso dell'acqueo prefiggendosi di riattivare le vie di scarico fisiologiche. La tecnica è tra le più eleganti proposte nella chirurgia del glaucoma, tanto da far "innamorare" perduto l'autore, non incline certo per carattere e per formazione a facili infatuazioni. Questa predilezione di Paolo, responsabile da anni del Reparto di Oculistica - Policlinico "Città di Udine", per una strategia conservativa nella chirurgia del glaucoma è iniziata nel 2007. Le indicazioni principali sono essenzialmente il glaucoma primario ad angolo aperto, quello giovanile e pigmentario. Per scegliere questa strada i danni morfo-funzionali in sede diagnostica devono essere comunque lievi-moderati, senza la richiesta di IOP target troppo basse. I risultati nelle esperte mani di Paolo sono soddisfacenti; tuttavia nel tempo un trattamento medico si rende spesso necessario per ridurre ulteriormente la IOP. L'esperienza dell'autore si basa su oltre 700 occhi operati in 13 anni, tra le maggiori in Italia. Grazie Paolo; la tua umanità tanto manifesta nello scritto quanto celata nei tratti personali comunque emerge non senza offrirci emozioni ed utili informazioni.

*Giovanna Gabriellini* dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana ci apre gli orizzonti poco esplorati della terapia con gli emoderivati nel trattamento di difficili patologie della superficie oculare. Il dry-eye moderato e severo, la Sindrome di Sjögren, i difetti epiteliali persistenti, la cheratopatia neurotrofica sono le principali patologie target per tale scelta terapeutica. Gli emoderivati autologhi o allogenici, in formulazione di collirio o gel, sono ricchi di citochine, fattori di crescita, vitamine, sostanze batteriostatiche e inibitori delle metalloproteinasi. Con buone risposdenze per-

mettendo il recupero dell'omeostasi della superficie oculare e la ricrescita delle cellule epiteliali. L'utilizzo di tali prodotti ha dimostrato un'efficacia che è stata valutata mediante questionari, BUT, colorazione con fluoresceina, verde di lissamina oltre che con il test di Schirmer. L'autrice, dopo la descrizione delle proprietà del siero autologo, allogenico da vena periferica o dal cordone ombelicale e dei derivati piastrinici, non senza dovizie di particolari ci espone le indicazioni e le prospettive future di questa terapia che ha molte facce, utile nei casi di difficile risoluzione. Grazie Giovanna; il tuo contributo, apprezzato dalla Redazione, sarà utile ai nostri colleghi lettori aprendo nuove prospettive poco praticate.

*Pierpaolo Patteri* ci propone un caso di occlusione della vena centrale della retina. Patologia che può portare a quadri severi di ipovisione con prevalenza del 5,2 su 1000 abitanti, riconosce due forme principali: quella ischemica e la non ischemica. L'edema maculare, quasi sempre associato, comporta alterazioni strutturali a carico dei fotorecettori con maggiore decremento del visus; un contemporaneo coinvolgimento del nervo ottico delinea i quadri più gravi. La paziente relativamente giovane, oggetto della descrizione, presentava occlusione della vena centrale della retina di tipo ischemico con edema maculare complicatosi nel follow-up con un foro maculare a tutto spessore. Alla prima iniezione intravitreale di Ranibizumab vi era stato una quasi completa risoluzione dell'edema maculare cistico. Il SarsCov-2 non ha permesso alla paziente i controlli stabiliti; il lasso di tempo è stato fatale per la recidiva dell'edema maculare e la formazione del foro maculare a tutto spessore. La letteratura in merito alla terapia da seguire in caso di foro maculare ed edema maculare post occlusione della vena centrale della retina non abbonda. Gli autori hanno deciso con prudenza di non intervenire chirurgicamente e di proseguire con le intravitreali: questa scelta è risultata vincente con risoluzione del foro. Pierpaolo si è a lungo formato alla scuola del suo Primario Pierangelo Pintore ad Alghero. Da poco lavora a Sassari dove porterà sicuramente tutta l'esperienza maturata non senza però, conoscendolo per animo e per carattere, conservare la riconoscenza dell'allievo verso il suo Maestro. Grazie a tutti gli autori per questo Case Report di non frequente osservazione, dove il lockdown per il Covid ha giocato certamente il suo ruolo.

*Enrico Martini* nel suo originale contributo ci in-

troduce in temi sempre da tutti sentiti e mai completamente sviscerati. La riduzione della pressione intraoculare resta ancora il solo approccio terapeutico del glaucoma validato da dati scientifici. Negli anni una serie di evidenze alimentari e ambientali sono emerse come possibili cause influenti sulla comparsa e sulla progressione della malattia glaucomatosa. I glaucomatosi, ma in generale tutti i pazienti chiedono e cercano vie d'uscita "naturali" da associare alle terapie mediche o chirurgiche loro proposte. Chiedono e ricercano attivamente "una gestione proattiva e consapevole della propria patologia" attraverso lo stile di vita. La familiarità della malattia e la sua connotazione genetica fanno da padrone; tuttavia i geni finora identificati sono meno del 5% nel glaucoma ad angolo aperto. Tutto quello che si può migliorare come l'attività fisica, l'alimentazione, l'astinenza da pratiche non "igieniche" tra tutti fumo, alcool e allergeni domestici, viene auspicato dalla scienza e favorevolmente accettato dai pazienti, disposti ad ogni sacrificio nel segno del "nature". Enrico, oftalmologo navigato, punta di diamante tra gli esperti di glaucoma, ci conduce, con una lettura sobria e veloce, alla lettura degli argomenti proposti con disinvoltura e avvincente coinvolgimento. Grazie Enrico per il tuo contributo alla nostra Rivista.

*Anna Bugrova* è una giovane e preparata collega russa. Averla conosciuta è stata un'occasione per chiederle un contributo alla nostra Rivista che ha il taglio dell'intervista/indagine sul mondo sanitario della Federazione Russa. Anna da 5 anni esercita nell'Istituto Sanitario Pubblico di Bilancio Ospedale Clinico Regionale numero 3 nel Centro per le Condizioni di Emergenza e Lesioni agli Organi Visivi nella Città di Čeljabinsk, capitale dell'omonima provincia, situata alle pendici orientali dei Monti Urali con una popolazione di 1.187.960. Conoscere come si svolge il percorso professionale dell'oftalmologo in regioni del mondo tanto vaste e pur così poco conosciute, mi è sembrato un motivo più che valido per offrire ai nostri lettori, sempre alla ricerca di curiosità non solo strettamente scientifiche, questa esclusiva opportunità. Anna così, rispondendo a domande volutamente non specifiche per il rispetto delle caratteristiche politiche della nazione d'origine, ci conduce per mano nel mondo variegato sanitario della Russia, non senza destare riflessioni e constatare inevitabili stridenti differenze. Alla giovane collega, con ampio bagaglio culturale e invidiabile casistica operatoria, va ogni mio augurio e felicitazione, condivisa dal Direttore e della Redazione tutta.

Francesco Sartini ci parla sapientemente di una nuova categoria di malattie che i recenti sviluppi tecnologici della tomografia a coerenza ottica hanno consentito di individuare. L'interfaccia sclero-coroideale, finora poco studiata e sottovalutata, attraverso una sua analisi dettagliata iniziando dallo spessore, ci permette di individuare alcune condizioni corio-retiniche del tutto particolari nel loro aspetto fisiopatologico. Il termine di Pachicoroide indica un aumento focale o diffuso della coroide. Definisce un fenotipo caratterizzato da riduzione dello spessore della corio-capillare al di sopra di vasi coroideali dilatati, quasi sempre iperpermeabili, con l'eventuale presenza delle pachydrusen, depositi simil-drusen. Lo spettro patologico della Pachicoroide comprende la corioretinopatia sierosa centrale CSCR, l'epiteliopatia pigmentata multifocale PPE, la neovascolarizzazione pachicoroideale PNV, la vasculopatia coroideale polipoide PCV, l'escavazione focale coroideale FCE e la sindrome peripapillare pachicoroideale PPS. Molti sono i dubbi sull'eziopatogenesi di queste patologie. Il giovane e valente Francesco, cresciuto alla Scuola di Pisa, prima con assoluta solerzia diretta da Marco Nardi e ora, con continuità sapiente e lungimirante da Michele Figus, traccia e descrive con dovizia di particolari queste non frequenti malattie, apportando nuove conoscenze e illuminanti prospettive. Grazie a Francesco Sartini e alla Scuola di Pisa, presente in questo numero con due validi e accattivanti contributi.

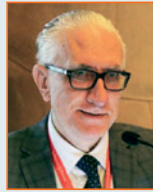
Per quanto riguarda il mio articolo muove dalla constatazione che la ricerca di nuovi biomarkers retinici trova sempre più consenso scientifico e soddisfacenti risposonde nella pratica tomografica. Questo capitolo completa, per quel che è possibile e nei limiti che gli aggiornamenti continui permettono, la linea degli altri argomenti già pubblicati su questa Rivista circa l'importanza di reperire segnali tomografici significativi per correlare gli outcomes visivi alle più frequenti patologie retiniche del polo posteriore. Si indaga questa volta la retina fotorecettoriale, con particolare attenzione la membrana limitante esterna, la barriera emato-retinica interna ed una esterna, con uno sguardo sempre attento ai dati istologici, e ai rilievi tomografici e clinici che la letteratura più recente ci offre, non senza enfasi e anche, spesso, con una ridondanza che potrebbe indurre dubbi e incertezze interpretative.



Aurelio Piccini

a cura di Amedeo Lucente

Dopo due anni d'interviste a colleghi importanti in lungo e in largo per la nostra penisola, continuiamo a incontrare e conoscere altri Oftalmologi, riferimento sicuro dell'eccellenza dell'Oculistica Italiana. Dopo questi trascorsi, tra domande provocatorie, sempre affettuose, di palese vicinanza, e risposte sincere che hanno evidenziato uno spaccato umano a volte sconosciuto, con percorsi culturali e scientifici di sicuro pregio, la Rivista continua la conoscenza del mondo dell'Oftalmologia Italiana che conta, che fa scuola, che produce scientificamente. Avvicineremo nuovi colleghi testimoni del loro successo professionale e delle strutture pubbliche o private che dirigono. La condivisione di esperienze e carriere di tanti leader irrobustisce lo spirito, specie dei giovani, nell'affrontare gli ostacoli che inevitabilmente incontreranno nel percorso professionale. Aspetti organizzativi e iter professionali tanto diversi sono emersi dai colloqui finora realizzati. I contatti sono stati sempre amichevoli, condivisi, a volte con toni affettuosi, incipit tutti distintivi del nostro agire, seguendo le originali ispirazioni e propositi dei fondatori della Rivista. Antonello Rapisarda ha condiviso questi percorsi fin dall'inizio e ora, con nuovi stimoli propulsivi e rinnovata forza d'idee, continua l'iniziale cammino intrapreso con brio speculativo e scientifico rivolto verso il futuro, con animo sempre indomito. Spesso, nelle risposte degli intervistati, sono emersi aspetti, aneddoti, vicende, opportunità culturali del tutto personali, vissute con impegno e solerzia non comune. I loro racconti ci hanno condotto attraverso percorsi professionali mai scontati o troppo facili, con ascese ma anche inaspettate pause. Gli aspetti umani e il carattere dei protagonisti delle nostre interviste sono emersi prepotenti nelle pieghe delle loro risposte, con toni di partecipazione, espressioni sempre dirette, asciutte, mai affettate, con positivi riscontri dai nostri lettori. E' questo il vero mondo dell'Oftalmologia Italiana: un panorama di professionalità variegato, propositivo, pronto al servizio verso la comunità, favorevole alla scienza, alla ricerca, aperto alle novità, animato da spirito critico e costruttivo, senza altre finalità se non la salute dei pazienti. Dagli intervistati mai



arrendevolezza, mai alcuna intransigenza tranne che a favore dell'onestà intellettuale, qualità imprescindibile e inalienabile per un corretto e proficuo percorso di crescita condivisibile. Le divisioni che stiamo vivendo in questo triste periodo della storia dell'Oftalmologia Italiana inevitabilmente indeboliscono tutti, aumentano le distanze, ostacolano il dialogo, sempre auspicabile, irrigidiscono le posizioni e le contrapposizioni, fanno scendere il dibattito nella ricerca della verità, specialmente tra professionisti di livello. Ogni intemperanza verbale o scritta dovrebbe, in ogni caso, essere sempre bandita. Se a volte nella foga della discussione si oltrepassano i limiti del decoro per irrimediabile veemenza oratoria, subito dopo, calmati gli animi, si chiede venia, si rettifica ogni scomposto atteggiamento, si rimodula il proprio dire nella sostanza e non solo nei toni. E' esperienza comune che ammettere e correggere un proprio errore diventa segno di rinnovata integrità culturale ed etica. Nessuna ragione, anche la più valida e documentata, può giustificare l'utilizzo d'invettive, ingiurie o tantomeno autorizza ad esternare personali maldicenze. I contrasti umani, specie tra persone di scienza che per anni hanno condiviso percorsi ed esperienze comuni, non possono scadere in riprovevole ripugna. Questa stagione che ha provocato danno all'immagine della SOI deve finire. Un nuovo percorso di condivisione, personale e scientifico, pur con i necessari distinguo, deve necessariamente inaugurarsi.

L'Oftalmologia Italiana merita al più presto di voltare pagina, volare alto, continuare nel cammino etico e scientifico di elevato profilo finora percorso, anche rinnovando collaborazioni internazionali, nel massimo rispetto personale, e con lo stile che la nostra storia associativa impone a noi tutti.





# Intervista al Dott. Michele Marraffa

**Direttore Responsabile dell'U.O.C. di Oculistica dell'Ospedale Orlandi di Bussolengo**

*Grazie dottor Michele Marraffa a nome di tutta la Redazione, in particolar modo del Direttore Antonello Rapisarda per quest'intervista alla nostra Rivista, esperienza editoriale consolidata, sempre aperta sul mondo dell'Oftalmologia.*

**Dopo la Laurea in Medicina e Chirurgia conseguita presso l'Università degli Studi di Pisa, la Specializzazione in Oftalmologia**

**a Verona, ha continuato a lavorare presso questa Università per arrivare a ricoprire nel 2008 la carica di Direttore Responsabile dell'U.O.C. di Oculistica dell'Ospedale di Bussolengo, dopo un breve periodo a Brindisi. Come ricorda queste esperienze lavorative? Quali episodi hanno segnato più incisivamente la sua formazione? Quali sono stati i suoi Maestri? Ricorda episodi che ritiene opportuno riferire ai nostri lettori?**

Il Corso di Laurea in Medicina, frequentato a Pisa, mi ha trasmesso l'amore per l'Oculistica. In quel periodo la Scuola di Oftalmologia di Pisa si occupava di elettrofisiologia e diagnostica delle malattie degenerative della retina. Non a caso la mia tesi di laurea è stata sull'impiego della Taurina nella Retinite Pigmentosa. Tuttavia la mia formazione professionale è stata segnata in modo energico dagli insegnamenti ricevuti dal Prof. Luciano Bonomi e dal rapporto di collaborazione, di rispetto e di reciproco sostegno con il gruppo di lavoro e colleghi della Scuola di Oftalmologia di Verona. Fra questi ricordo con particolare affetto e stima il Prof. Giorgio Marchini. Il prof Bonomi è stato uno straordinario Maestro, che oltre ad essere un grande esperto dei Glaucoma, è stato uomo con un immenso sapere, che spaziava in diversi campi della cultura. Era capace di fare didattica e trasmettere insegnamenti con la disposizione e l'atteggiamento di un compagno di lavoro che ti sta a fianco e non con il distacco di chi occupa una posizione autorevole e dominante. Ricordo quanta energia e desiderio di conoscenza ci aveva trasmesso nel portare avanti lo Studio Epidemiologico di Egna-Neumarkt, che noi giovani Oculisti vedevamo come un osservatorio che appagasse l'interesse scientifico di un conoscitore del



Glaucoma e che invece ha messo in luce dati e risultati riconosciuti universalmente. L'aver partecipato allo Studio di Egna mi ha lasciato un'impronta formativa sostanziale per cui *"fatti e sintomi non vanno mai minimizzati"*. Anche la breve esperienza vissuta a Brindisi, come giovane Direttore di U.O.C. di Oculistica, è stata positiva. Mi ha fatto conoscere una realtà diversa da quella di Verona. Mi ha fatto vivere gli oneri del Responsabile di

Struttura e prendere coscienza di quelle che sono qualità e requisiti che un Primario deve avere. Ora, quale Direttore della U.O.C. di Bussolengo/Villafranca, cerco di utilizzare al meglio le mie esperienze ed il vissuto professionale per cercare di essere un buon *"Direttore d'Orchestra"*.

**Com'è organizzato il reparto di Oculistica che dirige da quasi tre lustri? Quali sono gli interventi più frequentemente effettuati? Le prestazioni in Day Surgery hanno ormai sostituito il regime di ricovero. Questa trasformazione ha determinato enormi risparmi, ma anche forse qualche rinuncia. Quale la sua esperienza in merito?**

In questi anni si sono avvicinate normative nazionali e regionali volte al contenimento della spesa sanitaria ed a una maggiore efficienza, che hanno portato ad un'organizzazione differente dell'assetto territoriale e logistico dell'U.O.C. Oculistica di Bussolengo/Villafranca dell'Azienda ULSS 9 Scaligera. La U.O.C. appartiene al Distretto 4 che ha sul territorio dislocati diversi ospedali, che fino a pochi anni fa venivano gestiti dall'Oculistica di Bussolengo/Villafranca. Il personale medico doveva spostarsi da un ospedale all'altro per svolgere l'attività chirurgica e divisionale. Ora l'impegno è concentrato prevalentemente sui 2 ospedali di Bussolengo e Villafranca, il cui contesto è tutt'ora in fase di pianificazione. La tipologia degli interventi eseguiti va da quella del segmento anteriore a quella del segmento posteriore dell'occhio, sebbene l'offerta delle prestazioni si adegua a quelle che sono le esigenze strutturali e strumentali. Relativamente all'attività assistenziale ospedaliera, il cambiamento che maggiormente ha modificato il mio modo di lavorare è stato quello che ha ridotto i casi in cui

sia possibile ospedalizzare il paziente. Questo ha comportato un'organizzazione specifica della struttura e maggiore impegno da parte del paziente, soprattutto nei casi in cui sia necessario effettuare controlli nictemerali o giornalieri.

***La maggior parte dei colleghi, una volta diventati ospedalieri, taglia completamente i rapporti con la ricerca, e ogni sforzo è rivolto nell'attività verso i pazienti. Lei ha avuto esperienza di insegnamenti alla Scuola di Specializzazione di Verona in "Fisiopatologia clinica e chirurgica dei glaucomi". Quanto è proficuo continuare ad avere uno sguardo attento verso la ricerca? Ne trae giovamento anche l'attività ospedaliera?***

La Scuola di Oftalmologia di Verona si è da sempre dedicata alla preparazione dei futuri Oculisti sia con insegnamenti pratici di attività divisionale e di sala operatoria, sia mettendo a disposizione diverse materie di didattica. Io ho rivestito il ruolo di Professore a Contratto per diversi anni e per differenti Corsi di insegnamento annessi alla Scuola di Specializzazione in Oftalmologia. Il Corso che maggiormente ha coinvolto gli studenti, con mia grande soddisfazione, è stato quello sulla "Fisiopatologia clinica e chirurgica dei glaucomi". L'insegnamento è stato uno stimolo per preparare gli specializzandi, approfondire gli studi, effettuare ricerca e portare sul campo clinico quotidiano esperienza e nuove conoscenze. Da quando ricopro il ruolo di Direttore Ospedaliero di Oculistica, continuo il mio impegno come "conoscitore" della materia glaucomatosa in forma di docente ai giovani Medici di Medicina Generale. L'uditorio è diverso, ma sempre molto stimolante per la partecipazione e l'adesione alle lezioni.

***Cosa cambierebbe nell'organizzazione sanitaria in Italia? E nel rapporto tra ospedali e territorio? Sarebbe auspicabile per l'area ospedaliera avere un ambito di ricerca? L'esperienza che si matura in ospedale è spesso di grande valore scientifico e non andrebbe dispersa. Si può rimediare a questo bias?***

L'organizzazione sanitaria italiana è in continua evoluzione e spesso si diversifica fra Regioni. In campo oftalmologico l'esecuzione della quasi totalità delle prestazioni chirurgiche è stata indirizzata verso il regime ambulatoriale. Il cambiamento è stato fattibile grazie ai Medici Oculisti che in breve tempo si sono preparati ed adeguati ad eseguire interventi chirurgici complessi con una tecnologia avanzata e meno invasiva. Al cambiamento, nato dall'esigenza di contenere la spesa sanitaria, non sempre è seguito una innovazione organizzativa dei reparti di Oculistica. Eseguire

un maggior numero di interventi chirurgici, in minor tempo, ha richiesto la necessità di effettuare più controlli divisionali, con la conseguenza che gli ambulatori dei reparti di Oculistica hanno aumentato il numero di quelle prestazioni che potrebbero essere effettuate da strutture esterne. In pratica le prestazioni a minor peso dovrebbero essere gestite da Unità/Servizi extraospedalieri e garantire l'accesso in Ospedale solo alle prestazioni più complesse. Oltre a ciò, l'organizzazione sanitaria dovrebbe prevedere strutture del territorio in cui vengono seguiti i pazienti affetti da malattie oculari croniche come Glaucoma, Degenerazione Maculare, Retinopatia Diabetica le quali siano connesse in rete con gli Ospedali per eventuali necessità. I pazienti con patologie oculari croniche sono quelli che hanno bisogno di un maggior numero di accessi all'assistenza e sono quelli che più spesso occupano gli ambulatori ed altrettanto spesso non trovano la disponibilità per eseguire il controllo in tempo utile. Questo effetto paradossale finisce con il gravare sulla spesa sanitaria. Sicuramente va perseguito anche il cambiamento per cui non bisogna disperdere l'esperienza che si fa in ambito ospedaliero, ma bisogna giovare della competenza e conoscenze per arricchire il patrimonio scientifico italiano. Credo che questo sia possibile grazie ad un cambio culturale e di mentalità degli Amministratori e degli Oculisti. Tuttavia va detto che già oggi ci sono diversi casi di energie ospedaliere che contribuiscono in modo importante alla ricerca scientifica, sebbene non supportate da forze umane o contributi economici.

***Si parla sempre dell'attività professionale e si tralascia spesso la vita personale. Quali sono i suoi hobby? Riesce a ritagliarsi del tempo libero nel lavoro sempre così frenetico? La serenità familiare favorisce sicuramente l'ascesa professionale. Nella fase formativa, che più pretende "esclusività d'intenti e di passioni", tuttavia vincoli sentimentali precoci possono distrarre dallo studio e dall'applicazione professionale? Come si possono conciliare affetti e professione durante il periodo giovanile? Quale è la sua esperienza? Quali i consigli per i giovani?***

Non so se ho un hobby particolare. So che quello che vivo al di fuori del mondo lavorativo, lo vivo con molta passione. Passo dal "fai da te" al giardinaggio, dal footing alla lettura di un libro. Adesso è il momento di un approfondimento sulla vita di Dante nel periodo in cui visse a Verona, per conoscere i luoghi che frequentava, dove viveva, cosa pensasse dei veronesi. Il lavoro di Medico chiede impegno e dedizione, che ti prendono in ogni periodo della crescita professionale, sia da giovane quando hai vo-

glia di imparare, sia quando sei avanti negli anni ed hai voglia di fare. Il tempo reclamato dalla professione medica è tanto. Tempo che portiamo via alla nostra vita privata, ai nostri affetti. È così. Non può essere diversamente. Se dovessi dare un consiglio ai giovani direi di dedicarsi a tutto quello che fanno con slancio e partecipazione, in modo da vivere la vita professionale e la vita privata con la stessa intensità, senza recriminazioni, senza arrivare a pensare di aver tolto qualcosa al Medico o all'Uomo. Non è facile. È un consiglio.

***“L'estetica è la madre dell'etica”. Così affermò il poeta Joseph Brodsky, russo di nascita e statunitense di adozione, definito “il giocoliere della parola”, nel suo discorso d'investitura a Premio Nobel per la letteratura a Stoccolma nel 1987. In Oftalmologia questo “editto” trova molti riscontri, come nella vita di tutti i giorni. Una buona chirurgia si vede il giorno dopo, dalle sequele infiammatorie, così come tante altre azioni del medico chirurgo. Mai come in questi tristi frangenti, estetica ed etica sono in disaccordo. Per Brodsky l'estetica include il significato di bello, di buono, di bene, diviene forma espressiva per salvare e salvarsi. Per questo poeta l'estetica non è mai fine a sé stessa, ma diventa madre ispirante per ogni azione, per cercare di operare nel giusto. Questa riflessione suscita tante meditazioni in questo tempo così terribile per la pandemia e per il disorientamento dei nostri valori associativi. Vuole aggiungere qualche pensiero in merito?***

Essere in disaccordo o in accordo con il pensiero di Brodsky è possibile e comunque giustificabile, perché le nostre riflessioni, i nostri convincimenti fanno riferimento a quello che è il patrimonio del nostro vissuto, al bagaglio di esperienze fatte. Mai avremmo pensato di vivere una situazione di pandemia e per un periodo così duraturo, che ci mette alla prova quotidianamente, condizionando azioni e convinzioni. Ora se l'estetica è grazia, bellezza ed armonia e l'etica è morale e costume, in questo momento estetica ed etica sembrano essere in disaccordo, perché siamo costretti a comportamenti che contrastano con l'idea di tutto ciò che è estetica. In realtà credo che sia solo una disarmonia apparente, perché i provvedimenti che vengono adottati, seppure rigorosi e sgraditi, hanno come fine il bene comune, quello cioè di sconfiggere la pandemia.

***Per dare un ampio ventaglio di autorevoli opinioni su un tema largamente sentito, non ultimo per importanza, le pongo la stessa domanda***

***con cui ho deciso di terminare le mie interviste per OftalmologiaDomani.it. Il metodo di selezione scelto per l'ingresso alla Facoltà di Medicina e Chirurgia è quello giusto? E per entrare alle Scuole di Specializzazione? Si selezionano veramente i giovani migliori? Si rispettano le loro personali inclinazioni? Lei com'è messo con i quiz? Entrerebbe oggi in Medicina e Chirurgia? E alla Scuola di Specializzazione in Oftalmologia?***

Questa domanda è sempre più attuale, soprattutto in questo contesto pandemico, che ha messo in evidenza la carenza del numero dei Medici, la carenza di figure specialistiche. La mia idea è di dare a tutti gli studenti la possibilità di accedere alla Facoltà di Medicina. Costringere un ragazzo ad orientarsi verso studi diversi da quelli che sono le sue aspirazioni, spegne il suo entusiasmo e spesso influenza le dinamiche familiari. C'è una selezione naturale che mostra come l'accesso a numero chiuso non sia la soluzione corretta da applicare alla Facoltà di Medicina.

Quando io ho cominciato il Corso di Laurea in Medicina, solo un terzo degli iscritti è arrivato al traguardo.

Tuttavia dovendo accettare il numero chiuso, occorre certamente che questo sia programmato correttamente, ma anche che adotti metodi più consoni per l'accesso. Credo che un criterio per regolamentare il numero della classe medica potrebbe essere quello del libero accesso alla Facoltà di Medicina per tutti e di chiedere agli studenti una certa regolarità di prestazioni durante il corso di laurea. In pratica bisogna trovare principi e misure che regolamentino il percorso di laurea e non l'accesso.

Anche il metodo di accesso alla Specialità è incoerente con le ambizioni del futuro specialista, che non infrequentemente finisce con lo specializzarsi in una materia diversa da quella che era la sua prima scelta e quasi sempre finisce in una sede universitaria diversa da quella desiderata.

Se io dovessi affrontare i quiz forse riuscirei ad entrare alla Scuola di Specializzazione in Oftalmologia, ma sicuramente non supererei quelli per entrare alla Facoltà di Medicina e Chirurgia, ossia non avrei mai fatto l'Oculista.

*Grazie per l'invito su OftalmologiaDomani.it ad Amedeo Lucente, Antonello Rapisarda e tutta la Redazione.* ■

# Un reparto di oftalmologia in prima linea in era Covid



Miroslav Kacerik

Direttore U.O.C. Oculistica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

**Abstract:** Le implicazioni oculari della malattia Covid-19 sono percentualmente basse e fortunatamente non gravi e la via di trasmissione tramite secrezioni oculari di SARS-CoV-2, benché possibile, è di secondaria importanza rispetto a quella tramite droplets o contatto con superfici contaminate. L'Oculista deve comunque mettere in atto tutte le strategie possibili nella sua attività per prevenire la trasmissione del contagio, attenendosi alle indicazioni delle autorità regolatorie. L'Oculista che presta opera presso Aziende Sanitarie coinvolte nella cura di malati Covid-19 deve essere flessibile e adattabile a rapide e numerose riorganizzazioni della attività assistenziale in base al livello pandemico e pronto, presso diverse realtà, a prestare direttamente assistenza quando richiesto nei reparti Covid e per la campagna vaccinale.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; Congiuntivite; Trasmissione Oculare; Prevenzione; Protezione; Distanziamento Sociale; Sistema di screening; Disinfezione; Dispositivi protezione individuale; Flessibilità organizzativa

## Introduzione

Il nuovo coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) è stato identificato in dicembre del 2019 come agente responsabile di casi di polmonite acuta atipica nella regione di Wuhan in Cina<sup>1</sup>. Il virus si è rapidamente diffuso a livello planetario con dichiarazione dello stato di pandemia da parte dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e la malattia identificata COVID-19 (CoronaVirus Disease 1919).

Il virus SARS-CoV-2 presenta caratteristiche simili ai virus responsabili della epidemia SARS occorsa nel 2002-2003<sup>2</sup>. Il virus con la sua glicoproteina spike (S) riesce a legarsi ai recettori ACE2 (Human Angiotensin-Converting Enzyme 2) e penetrare nelle cellule<sup>3</sup>. Una alta densità di recettori ACE2 è presente nelle cellule epiteliali del tratto respiratorio e in particolare alveolari, ma sono presenti anche a livello della mucosa orale, congiuntivale, dell'apparato gastrointestinale e a livello renale, e rappresentano una possibile via di infezione del virus<sup>4</sup>. La via di trasmissione principale è quella re-

spiratoria tramite droplet o previo contatto con superfici contaminate. Benché SARS-CoV-2 sia stato identificato nel liquido lacrimale e nelle secrezioni congiuntivali di malati COVID-19<sup>5</sup> la trasmissione per contatto con la superficie oculare di soggetti malati è rara<sup>6</sup>. È invece possibile infettarsi se il virus raggiunge la superficie oculare penetrando poi le cellule dell'epitelio corneale e congiuntivale che possiedono recettori ACE2<sup>7</sup>. Il quadro clinico dei pazienti con diagnosi confermata COVID-19 è molto variabile, da una sintomatologia minima a gravi insufficienze respiratorie acute con complicanze spesso tromboemboliche potenzialmente mortali<sup>8</sup>.

Il coinvolgimento oculare in corso di malattia COVID-19 è marginale (incluso anche i malati gravi), limitato a congiuntivite<sup>9</sup>. Riferirsi in questo articolo nel titolo a una "era COVID" non sembra allo stato attuale pessimistico ma alquanto realistico nella sua drammaticità. Abbiamo tutti vissuto il tragico trimestre da febbraio a aprile del 2020 e da allora le nostre conoscenze sulla malattia COVID-19, sulla prevenzione della trasmissione, la gestione del malato (diagnosi, terapia,

riabilitazione) sono senz'altro migliorate permettendo un rallentamento del contagio nella primavera del 2020, evitando un collasso dei sistemi sanitari e una netta riduzione della mortalità. L'arma decisiva contro SARS-CoV-19 sembra possa essere la immunizzazione della popolazione mediante la somministrazione dei vaccini, la sfida scientifica-tecnologica della loro produzione è stata vinta, ora si sta ponendo la altrettanto ardua sfida della distribuzione e somministrazione a livello planetario nel più breve tempo possibile, anche se non vi è una chiara evidenza della loro efficacia a lungo termine e del livello di protezione per le fasce più fragili della popolazione<sup>10</sup>, né quanto duri la loro protezione e quanto sia efficace contro le varianti a tutt'oggi identificate del virus.

Nel frattempo per cercare di prevenire la trasmissione della malattia abbiamo adottato tutti nella vita quotidiana le ben note regole di distanziamento sociale e igiene. Ciò applicato al mondo sanitario ha implicato una riorganizzazione della metodologia di lavoro profonda e variabile secondo il livello pandemico. Punti cardine della prevenzione del contagio in ambito sanitario sono diventati la separazione dei percorsi Covid+/Covid- con esteso utilizzo di sistemi di screening; l'adozione delle regole di distanziamento sociale; il corretto utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (DPI); la disinfezione<sup>11</sup>.

L'Oculista in quanto Specialista è poco coinvolto nella malattia Covid-19, ma in quanto Medico nella nostra realtà della ASST Papa Giovanni XXIII (come bene anche in tante altre realtà) all'esordio tragico della pandemia a fine febbraio 2020 e in occasione delle fasi di esacerbazione della gravità dei contagi è stato chiamato (assieme a tutti gli altri Specialisti in discipline poco affini alla medicina interna) a prestare assistenza nei reparti con malati COVID-19, e ora anche alla partecipazione nella campagna vaccinale.

### Patologia oculare in era Covid-19

La patologia oculare più frequentemente riscontrata in corso di malattia da coronavirus è la congiuntivite, e la prima descrizione nell'uomo è del 2004<sup>12</sup>. L'evidenza clinica di manifestazioni oculari in corso di malattia COVID-19 è limitata per lo più alla congiuntivite<sup>5,9,13,14</sup>. Si tratta di una congiuntivite follicolare acuta, generalmente di lieve entità, nel 54,2% dei casi solo monolaterale, che si manifesta nella prima parte della malattia Covid nel 12% dei casi, guarisce spontaneamente in 2-4 giorni senza coinvolgimento corneale<sup>15</sup>. Più frequente il riscontro di iperemia congiuntivale associata a blefarite (34,5%)<sup>16</sup>. Abbastanza discordante la presenza di SARS-Cov-2 nel film lacrimale e nelle secrezioni congiuntivali dei malati COVID con o senza congiuntivite, per cui non va esclusa potenzialmente la possibilità di trasmis-

sione dell'infezione per questa via<sup>16</sup>. Come complicanza della malattia COVID-19 a causa della debilitazione dei malati gravi e delle prolungate terapie steroidee durante la loro degenza nei reparti COVID abbiamo dovuto trattare la scorsa primavera 2 pazienti con endoftalmite da candida di cui una bilaterale. Nei primi due mesi della pandemia molte persone avevano paura di venire in ospedale sia per carenza di dispositivi di protezione individuale (mascherine) sia perché ancora non avevano ben recepito che erano stati subito creati percorsi differenziati Covid+/Covid-.

Nel nostro Pronto Soccorso Oculistico anziché le usuali 25-30 persone al giorno si presentava circa un terzo delle persone. Allo stesso modo le agende per le visite prioritarie, quelle per le visite ritenute non differibili (glaucoma, vitreo retina, uveiti) e addirittura quella per le iniezioni intravitreali che siamo sempre riusciti a garantire (anche a Pazienti asintomatici Covid positivi se il caso) vedevano almeno il 50% di non prenotati/disdetti/non presentati. Alla fine del primo lockdown abbiamo quindi gestito come conseguenza indiretta della pandemia un significativo numero di glaucomi scompensati, ipertoni secondari in pazienti siliconati dopo chirurgia vitreo retinica, recidive di uveiti, ascessi corneali gravi, distacchi di retina datati con severa proliferazione vitreo retinica. Ciò si è verificato ovunque<sup>17</sup> a livello globale nelle realtà colpite duramente dal virus.



Fig. 1 - Postazione di triage

## Prevenzione

Al fine di minimizzare il rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-19 in ambiente sanitario nella primavera del 2020 sono stati elaborati protocolli e linee guida a tutti i livelli (ministeriale, regionale, declinati a livello locale ospedaliero e ambulatoriale) che si fondano sostanzialmente su un valido sistema di screening; sul distanziamento sociale; sul corretto utilizzo di dispositivi di protezione individuale (DPI) adeguati all'ambito in cui si opera e alla propria mansione; alla disinfezione.

## Sistema di screening

Un valido sistema di screening permette alla struttura sanitaria di consentire l'accesso alla prestazione a Utenti con un livello identificato di priorità modulabile a seconda dell'andamento della pandemia. Nei primi 3 mesi della pandemia sino a maggio 2020 l'orientamento regionale, poiché la maggior parte delle risorse umane erano impegnate sul fronte Covid-19, era erogare solo prestazioni urgenti o ritenute indifferibili. Inoltre era e rimane fondamentale identificare i pazienti Covid-19 positivi, sintomatici o meno, con richiesta di accesso alla struttura, e possibili contatti di persone Covid-19 positive.

Si è lavorato quindi sui siti web della struttura sanitaria per orientare la Utenza, i Call Center hanno un notevole ruolo nello screening degli Utenti, un sistema di postazioni di triage in corrispondenza dei punti di accesso alle aree sanitarie è diventato una consuetudine (Fig. 1), al fine di identificare i Pazienti Covid-19 positivi o con sintomi/segni suggestivi e avviarli su un percorso differenziato se la prestazione sanitaria viene ritenuta non differibile<sup>18</sup>.

Non ci dilunghiamo sugli item posti alla Utenza nelle postazioni di triage, oramai di uso comune (rilevazione temperatura, identificazione sintomi respiratori, indagine su viaggi in aree a rischio nei precedenti 14 giorni, contatti con malati o positivi Covid-19), che sono stati man mano aggiornati in base all'emergere delle varianti (ad esempio la necessità di identificare attualmente viaggiatori in aree endemiche per tali varianti del virus). Le postazioni di triage hanno inoltre il compito di verificare la adeguatezza dei DPI del Paziente, di lasciar passare un accompagnatore solo se indispensabile (minore età, ipoacusia, ipovisione o comunque disabilità, barriera linguistica etc.), verificare la corretta igienizzazione delle mani in ingresso. Il sistema di screening è fondamentale nella logica di separazione dei percorsi "Covid" e "Covid-free" per i Pazienti che necessitino ricovero (programmato o urgente) o debbano accedere alla sala operatoria (anche per interventi a bassa intensità chirurgica quale per esempio quello per cataratta). Il tampone rinofarin-

geo Covid-19 (Fig. 2) è diventato da febbraio 2020 un accertamento obbligatorio per qualsiasi accesso alle sale operatorie (in elezione o in urgenza) o alle aree di degenza, con la necessaria riorganizzazione a tutti i livelli per la fase della prenotazione della prestazione, della esecuzione, del controllo del referto, e quindi dell'accesso del Paziente a 3

distinte aree sanitarie "Covid-free", "Covid", o "Grigia", ove per area "Grigia" si intende una area di un reparto Covid o una sala operatoria dedicata a Pazienti provenienti in genere da Pronto Soccorso con necessità di cure immediate prima che sia disponibile il referto del tampone rinofaringeo. Per quanto riguarda la Oftalmologia alcune Strutture per semplificare la loro organizzazione hanno creato (quando già non le utilizzassero) salette chirurgiche conformi alla normativa vigente negli spazi ambulatoriali per poter evitare l'obbligo del tampone rinofaringeo per l'esecuzione delle iniezioni intravitreali, altre Strutture si avvalgono di tamponi antigenici rapidi. Presso la ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo le iniezioni intravitreali sono eseguite nel blocco chirurgico per cui ogni iniezione è preceduta massimo nelle 72 ore precedenti da un tampone rinofaringeo Covid-19, e l'unico tampone eseguito è quello molecolare. In sede di prenotazione di ogni prestazione chirurgica viene definito dal Sanitario se questa sia differibile o meno in caso di positività del tampone, affinché sia poi chiara la gestione del Paziente.

## Distanziamento sociale

La prevenzione della infezione da SARS-CoV-2 si basa a livello planetario in tutti gli ambiti sul distanziamento sociale. In ambito sanitario la necessità di mantenere una adeguata distanza interpersonale di 1 metro nelle aree di stazionamento (punti di triage, sale di attesa) ha reso necessario rivedere i percorsi fisici degli Utenti, ridurre i posti disponibili nelle sale di attesa (Fig. 3) e ove possibile implementare quindi gli spazi di attesa, sensibilizzare l'Utenza alla massima puntualità e migliorare ovviamente anche la propria organizzazione per garantire il rispetto dei tempi nella erogazione della prestazione, per evitare assembramenti.



Fig. 2 - Tampone rinofaringeo Covid-19

## Dispositivi di protezione individuale

I Pazienti esterni e quelli ricoverati devono indossare una adeguata mascherina (chirurgica, N95, vietate quelle con valvola di espirazione), ed è l'unico DPI loro richiesto (Fig. 4). Sono anzi invitati a togliersi eventuali guanti indossati e igienizzare frequentemente le mani.

Per il Personale Sanitario vigono precise linee guida che identificano in base alla mansione e allo scenario operativo i necessari sistemi di protezione individuale. Il massimo livello di protezione (pari a quello necessario in un Reparto di malati Covid-19) prevede l'utilizzo di maschera facciale N95, occhiali o visiera di

protezione, cuffia, camice idrorepellente, guanti (Fig. 5). Sono questi, ad esempio, i DPI di cui necessita il Personale Sanitario preposto alla esecuzione del tampone rinofaringeo Covid-19, o i Sanitari che debbano prestare assistenza a un Paziente ambulatoriale con sintomi sospetti per Covid-19 non differibile, da eseguirsi ovviamente in una sala visite dedicata. Nella pratica oculistica, dovendo necessariamente interagire con il Paziente viso a viso a distanze ravvicinate, oltre alle barriere di plexiglass di prassi sulle scrivanie sono entrati di comune impiego sulle lampade a fessura adeguati schermi di protezione di plexiglas, a completare i DPI dell'Oculista (cuffia, occhiali di protezione, mascherina meglio se N95, guanti) (Fig. 6).

Per la valutazione del fundus oculi abbiamo temporaneamente abbandonato l'utilizzo dell'oftalmoscopio diretto e ove in passato utilizzato è stato rimpiazzato dall'esame alla lampada a fessura o dall'oftalmoscopio indiretto al letto del Paziente.

## Disinfezione

Poiché i coronavirus umani possono rimanere infettivi sulle superfici inanimate sino a 9 giorni<sup>19</sup>, per prevenire l'infezione da Covid-19 risulta necessario ridurre la cari-



Fig. 3 - Distanziamento sociale in sala di attesa

ca virale sulle superfici con la disinfezione. Pertanto oltre al gel alcolico di prassi per la igienizzazione della mani di Pazienti e Personale sanitario, la dotazione di ogni ambulatorio comprende come disinfettanti per superfici e apparecchiature l'ipoclorito di sodio allo 0.1% e/o etanolo al 70%<sup>20-21</sup> (Fig. 7).

Per gli ambienti, oltre agli agenti chimici, è stata proposta anche la irradiazione con luce ultravioletta per 60 minuti<sup>22</sup>. Si è dimostrato efficace nell'abbattere la carica virale l'acido ipocloroso (HOCl) per il trattamento della area facciale e delle palpebre prima dell'esame oculistico e dell'intervento chirurgico, disponibile anche in formulazione spray 0.01%, biocida nei confronti del virus in 60 secondi alla concentrazione di 100 parti per milione<sup>23-24</sup>.

## Flessibilità organizzativa e offerta sanitaria

Dall'inizio della pandemia vi sono stati profondi cambiamenti nella organizzazione delle strutture sanitarie per adeguamento ai protocolli e linee guida creati in risposta alle esigenze di gestire i percorsi diagnostico/terapeutici dei malati Covid-19 e dei Pazienti con patologie tempo dipendenti. A tutti i livelli è indispensabile una



Fig. 4 - DPI per il Paziente



Fig. 5 - DPI Personale Sanitario

notevole flessibilità organizzativa prima non così necessaria, per recepire prontamente *“sul campo”* le disposizioni ministeriali e regionali.

La ASST Papa Giovanni XXIII dall’inizio della pandemia è stata identificata come hub per i malati Covid-19 e contemporaneamente continua a gestire la patologia tempo dipendente. Le nuove realtà introdotte sono state la separazione dei percorsi Covid-19 e Covid-free, la creazione di un ulteriore percorso per Pazienti con patologie urgenti con necessità di ricovero/intervento in attesa del risultato del tampone rinofaringeo molecolare Covid-19 (percorso *“grigio”*). Sono ormai divenute realtà consolidate i team per la esecuzione dei tamponi preoperatori (nelle 72 ore prima di ogni accesso programmato alla sala operatoria); un diverso team sempre per la esecuzione di tamponi molecolari per il monitoraggio dei Dipendenti; le Infermiere alle postazioni di triage a ogni accesso ad aree sanitarie; i Reparti Covid-19 (implementati o ridimensionati in base alle esigenze emerse nelle diverse ondate pandemiche).

Per quanto riguarda la organizzazione e la attività della U.O.C. Oculistica, come bene per tutte le altre U.O.C., l’orizzonte temporale di riferimento si è molto accorciato. Non è possibile una programmazione a lungo termine, è necessario *“navigare a vista”*. In base alle risorse



Fig. 6 - DPI e schermo plexiglass su lampada a fessura

disponibili, la Direzione Sanitaria di settimana in settimana deve attendere mercoledì pomeriggio per licenziare la assegnazione delle sale operatorie per la settimana successiva, per cui è difficoltosa una programmazione chirurgica troppo a lungo termine.

Uno dei nuovi compiti per il Dirigente Medico, ad esempio, è verificare il referto dei tamponi preoperatori, contattare i Pazienti che dovessero essere positivi e segnalarli alla Autorità preposta, organizzare per una sala dedicata Covid-19 se l’intervento non fosse ritenuto differibile o sostituire il Paziente in seduta operatoria compatibilmente con la possibilità di testarlo prima con il tampone.

Oltre ai compiti istituzionali per l’Oculista (come per tutti gli altri Specialisti) con l’avvento della pandemia è stato richiesto di turnare nei reparti Covid (nei periodi di riacutizzazione della pandemia con implementazione dei reparti Covid), e di turnare presso i Centri vaccinali esterni istituiti per la campagna di vaccinazione di massa. La attività nei Reparti Covid ha fatto emergere anche una problematica di copertura della responsabilità per colpa grave sul fronte assicurativo, essendo molti Specialisti *“scoperti”* se operanti in un ambito ospedaliero estraneo alla loro disciplina, per cui ad esempio, per quanto riguarda me e altri miei Colleghi, abbiamo dovuto cambiare compagnia assicurativa.

In termini di risorse di Personale Medico la copertura dei turni in Reparti Covid e dei turni vaccinali non è attualmente un problema insormontabile poiché l’im-



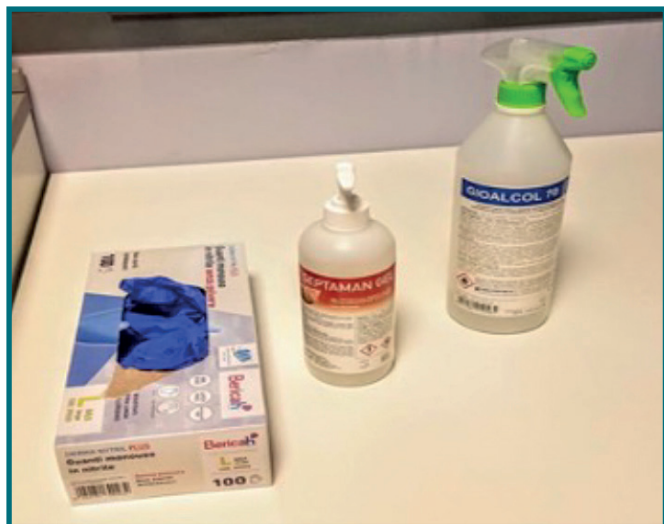


Fig. 7 - Disinfettanti

pegno istituzionale (attività chirurgica e ambulatoriale) è tutt'ora ridotto.

La compliance della singola Unità Operativa e di conseguenza del singolo Operatore Sanitario nell'ottemperare a quanto richiesto dalla Direzione Generale per il governo della emergenza Covid-19 è stata declinata sia nel 2020 che nel 2021 come obiettivo di budget. La "offerta di sedute operatorie" considerata la disponibilità di Personale Infermieristico e Anestesisti (impegnati pesantemente nelle terapie intensive Covid) fluttua dal 40 al 60% (rispetto a prima del Covid) a seconda di quanto vengano stressate le terapie intensive.

Essendo la ASST Papa Giovanni XXIII centro di riferimento per la patologia oculare complessa, purtroppo l'intervento chirurgico più sacrificato è stato quello per cataratta, con liste di attesa allungatesi a dismisura. Con la pandemia anche le Banche degli Occhi nei periodi di aumento dei ricoveri Covid-19 sono andate in

sofferenza, poichè costrette a eliminare un gran numero di cornee prelevate negli Ospedali poichè non eseguito nei termini corretti un tampone molecolare Covid-19 al Paziente Donatore prima del pelievo tessutale.

Per i nostri trapianti classificati non differibili dobbiamo lodare la Banca degli Occhi di Monza nostra referente, poichè nella prima e seconda ondata pandemica, quando priva di cornee da inviare, si è sempre fatta carico di reperire presso Banche anche extra-Regionali il tessuto mai costringendoci ad annullare l'intervento.

Sempre in riferimento alla offerta sanitaria, la necessità di distanziamento e sanificazione degli ambienti, allungando i tempi delle prestazioni, da maggio 2020 ci ha fatto attestare sul 66% complessivo rispetto a prima della pandemia.

Anche in questo caso dovendo garantire la urgenza, le visite prioritarie, le visite ritenute non differibili, i turni nei reparti Covid e nei centri vaccinali, le nostre risorse non consentono attualmente un'offerta adeguata per quanto riguarda prime visite e controlli non prioritari, o prestazioni diagnostiche quali topografie, microscopie endoteliali non urgenti che devono cercare al momento disponibilità presso i Centri convenzionati ambulatoriali Covid-free del territorio.

Dovremo probabilmente mantenere ancora a lungo la organizzazione dell'attività creata in risposta alla emergenza Covid-19, ma verosimilmente rimarrà una eredità nel nostro modo di lavorare.

Personalmente non credo che rinuncerò in futuro all'utilizzo di guanti durante la visita, allo schermo di plexiglass introdotto sulle lampade a fessura, alla sanificazione tra una visita e l'altra, allo stressare la igienizzazione delle mie mani e quelle del Paziente.

Unico dubbio quando non vi sarà più un obbligo di portarla: cosa faremo con la mascherina? ■

## REFERENCES

1. Zhu N et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N.Engl.J.Med.*2020; 382: 727-733
2. Ksiazek TG et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N.Engl.J.Med.*2020; 348: 1953-1966
3. Walls AC et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020; 181: 281-292
4. Xu H et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int.J.Oral.Sci.* 2020; 12: 8
5. Wu P et al. Characteristics of ocular finding of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province China. *JAMA Ophthalmol* 2020; <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
6. Willcox M et al. The ocular surface, coronavirus and COVID-19. *Clin. Exp. Optom.* 2020; 103: 418-424
7. Choudhary R et al. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *J.Curr.Ophthalmol.* 2016; 29: 7-16
8. Guan WJ et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N.Eng.J.Med.* 2020; 382: 1708-1720
9. Chen L et al. Ocular manifestations of a hospitalized patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br. J Ophthalmol.* 2020; <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>
10. Forni G et al. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell. Death&Differentiation* 2021; 28: 626-639.
11. Amesty M et al. COVID-19 Disease and Ophthalmology: An Update. *Ophthalmol Ther.* 2020; 9: 415-426
12. Van der Hoek L et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004; 10: 368-73
13. Xia J et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretion of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020; <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
14. Lai THT et al. Stepping up infection control measures in ophthalmology during the novel coronavirus outbreak: an experience from Hong Kong. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 258: 1049-55
15. Guemes-Villahoz N et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04916-0>
16. Meduri A et al. Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. *Sci.Reports* 2020; <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77194-9>
17. Poyser A et al. Impact of COVID-19 pandemic and lockdown on eye emergencies. *Eur J Ophthalmol* 2020; <https://doi.org/10.1177/1120672120974944>
18. Yong Y et al. A comprehensive Chinese experience against SARS-CoV-2 in ophthalmology. *Eye Vis.* 2020; 7: 19
19. Kampf G et al. Persistence of coronavirus on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp. Infect.* 2020; 104: 246-251
20. World Health Organization. WHO 2020 infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance. [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125).WHO/2019-nCoV/IPC/2020.3.Accessed 25 Jan 2020.
21. World Health Organization. Annex G. Use of disinfectants: alcohol and bleach. Infection prevention and control of epidemic-and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. Geneva: World Health Organization; 2014: 65-66
22. Duan SM et al. Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation. *Biomed. Environ Sci.* 2003; 16: 246-255
23. Stroman DW et al. Reduction in bacterial load using hypochlorous acid hygiene solution on ocular skin. *Clin. Ophthalmol.* 2017; 11: 707
24. Block MS et al. Hypochlorous Acid: A Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2020; 78: 1461-1466

# Cheratoplastica lamellare anteriore profonda assistita da laser a Femtosecondi: risultati preliminari di una nuova tecnica standardizzata



Alessandra Mancini, Giuseppe Giannaccare, Andrea Lucisano, Vincenzo Scoria

Unità Operativa di Oftalmologia, Università Magna Graecia di Catanzaro, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

## ABSTRACT

**Obiettivo:** valutare la percentuale di successo e gli outcomes iniziali di una nuova tecnica chirurgica standardizzata di cheratoplastica lamellare anteriore profonda con tecnica "Big Bubble" (BB-DALK) assistita da laser a femtosecondi (FSL) in pazienti affetti da cheratocono.

**Materiali e metodi:** Sono state eseguite presso il nostro centro universitario (Unità Operativa di Oftalmologia, Università della Magna Grecia, Catanzaro) 11 procedure BB-DALK assistite da laser a femtosecondi nel periodo compreso tra settembre e dicembre 2019. Il laser a femtosecondi è stato utilizzato per creare un canale intrastromale radiale ed una trapanazione a spessore parziale periferica di 9.0 mm di diametro, 65 µm sopra l'endotelio, intersecando l'incisione intrastromale. In sala operatoria è stato utilizzato un dissettore per aprire l'incisione del canale intrastromale, attraverso il quale è stata inserita una spatola smussa, fatta avanzare tangenzialmente verso il centro della cornea, e quindi sostituita con una cannula montata su siringa luer-lock riempita con aria per eseguire la dissezione pneumatica. Le successive fasi chirurgiche non sono differite dalla tecnica convenzionale.

**Risultati:** Undici occhi di 11 pazienti (6 maschi e 5 femmine; età media  $34,54 \pm 13,23$  anni) sono stati sottoposti a BB-DALK assistita da FSL. Utilizzando il FSL, entrambe le incisioni corneali (trapanazione a spessore parziale e canale intrastromale) sono state create con successo in tutti i casi senza la necessità di ripetere la procedura chirurgica. La dissezione pneumatica con formazione di bolla di tipo 1 è riuscita in tutti gli 11 occhi (100%). La chirurgia DALK è stata completata senza problemi in tutti i pazienti; non si è verificata perforazione della membrana Descemet e nessuna procedura è stata convertita in cheratoplastica perforante.

**Conclusione:** Con l'utilizzo di parametri FSL standardizzati sia per il design dell'incisione che per l'energia di taglio nella chirurgia BB-DALK, la dissezione pneumatica può essere ottenuta in un tasso molto elevato di casi con un rischio minimo di complicanze intraoperatorie.

**Keywords and abbreviations:** Cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK); Cheratoplastica lamellare anteriore profonda con tecnica "Big Bubble" (BB-DALK); Laser a femtosecondi (FSL); Cheratoplastica perforante (PK); Tomografia a coerenza ottica (OCT); tomografia a coerenza ottica del segmento anteriore (AS-OCT); Inserti corneali intrastromali (ICRS); acuità visiva corretta a distanza (CDVA)

## 1. Introduzione

La cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK) è stata riconosciuta come procedura chirurgica di prima linea per la maggior parte delle patologie stromali della cornea con endotelio sano, come ad esempio il cheratocono, cicatrici stromali superficiali e profonde o distrofie dello stroma corneale [1, 2]. I principali vantaggi della DALK rispetto alla cheratoplastica perforante (PK) comprendono l'assenza di rigetto endoteliale, la riduzione della deplezione delle cellule endoteliali con aumento della longevità del lembo trapiantato a lungo termine e un minore astigmatismo postoperatorio [3 - 8]. Inoltre, poiché la DALK è essenzialmente una procedura a "bulbo chiuso", sono da escludere le complicanze associate a un intervento chirurgico a cielo aperto [1, 8, 9]. Tuttavia, sulla base del rapporto statistico del 2019 della Eye Bank Association of America [10], la DALK è stata eseguita solo nell'11% dei trapianti di cornea per cheratocono rispetto all'89% dei casi in cui è stata impiegata una PK. Sebbene siano state proposte diverse procedure per l'esecuzione della DALK [1], la diffusione di questa tecnica chirurgica stenta ancora ad affermarsi quale tecnica chirurgica d'elezione, principalmente a causa delle difficoltà tecniche nel raggiungere un'interfaccia donatore-ricevente regolare e compatibile con una visione ottimale [11]. Attualmente, uno dei metodi più comunemente usati è la tecnica "big-bubble" (BB), che prevede il raggiungimento di un piano di clivaggio tra lo stroma profondo e lo strato pre-descemetico (bolla di tipo 1) oppure tra lo stroma profondo e la Membrana di Descemet (bolla di tipo 2) attraverso l'iniezione di una bolla d'aria [12]. Il tasso di successo della dissezione pneumatica, tuttavia, è estremamente variabile anche nelle mani di chirurghi esperti, con percentuali che vanno dal 64 al 91%, a seconda della tecnica impiegata e/o dal tipo di patologia stromale da trattare [13 - 18]. In uno studio da noi precedentemente condotto utilizzando la tomografia a coerenza ottica (OCT) in fase intraoperatoria, abbiamo dimostrato che la profondità alla quale viene inserita la cannula per la dissezione pneumatica è fondamentale per la riuscita della BB; infatti, quando la cannula viene inserita entro i primi 100 µm dalla superficie corneale posteriore, la probabilità di riuscita della formazione della Big-Bubble supera il 90% [19]. Sulla base di questo principio chirurgico, sono state progettate delle incisioni stromali con il laser a femtosecondi di profondità appropriata, così da fungere da guida per l'inserimento della cannula e per la successiva dissezione pneumatica. Nel seguente studio pilota, abbiamo valutato la percentuale di successo, gli outcomes iniziali e le complicanze in occhi affetti da

cheratocono operati mediante la nuova tecnica standardizzata di BB-DALK assistita da FSL.

## 2. Materiali e metodi

Presso l'Unità Operativa di Oftalmologia dell'Università "Magna Grecia" di Catanzaro sono state eseguite, da settembre 2019 a dicembre 2019, 11 procedure di cheratoplastica lamellare anteriore profonda con tecnica "Big Bubble" (BB-DALK) assistita da laser a femtosecondi (FSL) in occhi affetti da cheratocono e ne sono stati valutati i risultati. Lo studio ha aderito ai principi della Dichiarazione di Helsinki del 2013 ed è stato approvato dal comitato etico locale (Comitato Etico Regione Calabria - Sezione Area Centro). Da tutti i partecipanti è stato ottenuto il consenso informato scritto per l'intervento chirurgico e per la ricerca. Tutti i casi hanno richiesto il trapianto di cornea per insoddisfacente acuità visiva corretta a distanza (CDVA) e/o scarsa tolleranza alle lenti a contatto. Sono stati esclusi occhi con precedente idrope, lesioni evidenti a livello della Membrana di Descemet ed endotelio, traumi o altre patologie oculari. Nel periodo preoperatorio, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione oftalmologica completa comprendente test CDVA (tabella di Snellen), esame con lampada a fessura e tomografia a coerenza ottica del segmento anteriore (AS-OCT, Casia; Tomey, Tokyo, Giappone). Tutti i pazienti operati sono stati valutati con follow-up fino a 6 mesi dopo l'intervento chirurgico. I principali risultati valutati sono stati il tasso di successo della dissezione pneumatica, la percentuale di complicanze intraoperatorie, le complicanze postoperatorie e la CDVA.

### 2.1. Tecnica chirurgica

La chirurgia BB-DALK assistita da FSL è stata eseguita in tutti gli occhi affetti da cheratocono da un unico chirurgo (VS). In tutti i casi, l'anestesia e l'acinesia sono state ottenute mediante iniezione peribulbare di 10 mL di una soluzione allo 0,75% di ropivacaina ed è stata instillata pre-operatoriamente una singola goccia di tropicamide 1% (Visumidriatic 1%, Visufarma, Roma, Italia) per indurre midriasi farmacologica e migliorare la visualizzazione intraoperatoria [20]. Le incisioni stromali sono state eseguite utilizzando la piattaforma Victus FSL (Bausch & Lomb, Bridgewater, NJ, USA). I parametri FSL delle incisioni corneali sono stati calibrati in base allo spessore corneale dell'area in cui sono stati previsti i successivi tagli utilizzando l'imaging OCT swept-source in tempo reale, integrato nella piattaforma FSL. Applicando il software sviluppato ed approvato per l'impianto degli anelli intrastromali (ICRS), sono stati impostati i seguenti parametri

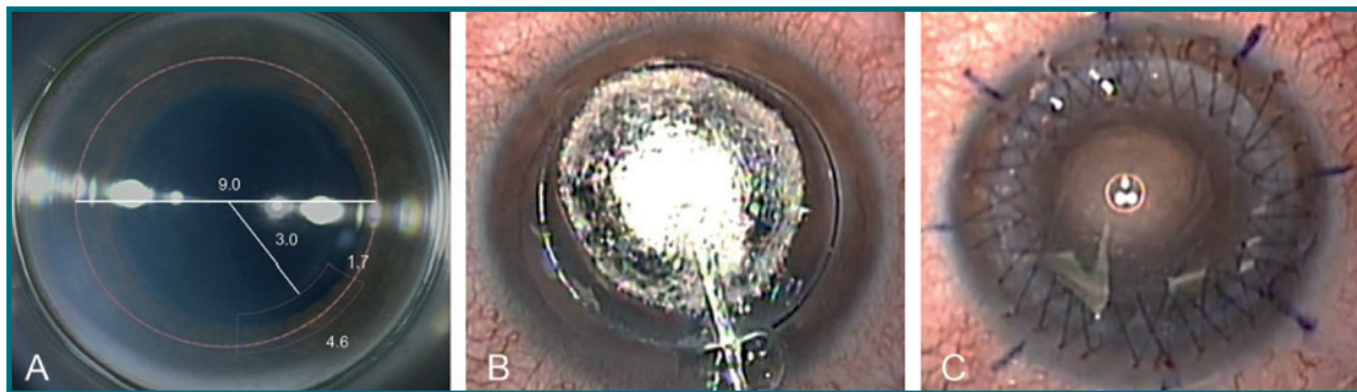


Fig. 1 - Immagini intraoperatorie e postoperatorie di un paziente sottoposto a cheratoplastica lamellare anteriore profonda assistita da laser a femtosecondi: (a) forma e dimensione delle incisioni di FSL; (b) formazione della bolla di tipo 1; (c) fine dell'intervento chirurgico con controllo cheratoscopico dell'astigmatismo finale.

di incisione del canale intrastromale: 1,7 mm di lunghezza, 4,6 mm di larghezza, 80% di profondità dalla superficie corneale superiore, 1,70  $\mu$ J come energia di taglio; di solito in posizione ore 10-11 quadrante orario. Successivamente, utilizzando 0,90  $\mu$ J di energia di taglio, è stata eseguita una trapanazione a spessore parziale circolare di 9,0 mm di diametro progettata per intersecarsi con la prima incisione planare, lasciando uno spessore residuo di 65  $\mu$ m sopra l'endotelio (Figura 1a). In sala operatoria, è stato utilizzato un dissettore (modello JDDB01, E. Janach, Como, Italia) per aprire l'incisione del canale intrastromale attraverso il quale è stata inserita una spatola smussa (Modello AE-2900, Asico, Westmont, USA) e fatta avanzare tangenzialmente alla superficie posteriore della cornea verso il centro della cornea, mantenendo la stessa profondità del piano di ingresso.

La spatola è stata quindi sostituita con una cannula 27 gauge (modello J2641.58, E. Janach, Como, Italia) collegata ad una siringa luer lock riempita con aria e si è tentata la dissezione pneumatica (Figura 1b). Ottenuta la dissezione dello stroma, è stato inciso il tetto della bolla utilizzando una lama da 30° sotto protezione di sostanza viscoelastica (IAL-F, Fidia, Padova, Italia), con successiva rimozione dello stroma corneale mediante forbici corneali. La cornea donatrice è stata punzonata con punch Barron (Katena Products, Inc., Parsippany, NJ, USA) dello stesso diametro della cornea ricevente (9.0 mm). La Membrana di Descemet e l'endotelio sono stati delicatamente rimossi utilizzando asciughini triangolari Weck-Cel dopo colorazione con colorante trypan blu allo 0,06% (VisionBlue; DORC, Zuidland, Paesi Bassi). Infine, dopo aver stabilizzato la lamella corneale donatrice con quattro punti di sutura cardinali, la procedura chirurgica è stata completata con l'apposizione di una doppia sutura continua a 16 passaggi

intrastromali in nylon 10-0 (Figura 1c). L'astigmatismo postoperatorio è stato controllato sotto la guida di un cheratoscopio montato sul microscopio. A partire dal giorno successivo, è stata somministrata la seguente terapia topica: betametazone 0,2% e cloramfenicolo 0,5%, ogni 2 ore per 1 settimana. Successivamente, il trattamento antibiotico è stato interrotto mentre il desametasone 1 mg / ml è stato prescritto 4 volte al giorno e poi ridotto gradualmente durante i 6 mesi successivi.

## 2.2. Analisi dei dati

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS Statistics (SPSS, Inc., Chicago, IL) per l'analisi dei dati. I valori sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard (SD). Il test dei ranghi con segno di Wilcoxon (Wilcoxon signed-rank test) è stato utilizzato per confrontare le variabili continue. Un valore p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

## 3. Risultati

Il seguente studio ha incluso 11 occhi di 11 pazienti sottoposti a chirurgia DALK assistita da FSL. L'età media al momento dell'intervento era di  $34,54 \pm 13,23$  anni e 6 pazienti (55%) erano maschi. Sulla base della classificazione del cheratocono di Amsler - Krumeich, 4 casi (36%) sono stati classificati come stadio II, 5 (45%) come stadio III e 2 (18%) come stadio IV. Tutti i pazienti hanno effettuato un follow-up di almeno 6 mesi ( $7,2 \pm 1,5$  mesi).

Utilizzando l'FSL, entrambe le incisioni corneali (trapanazione a spessore parziale circolare e tunnel intrastromale) sono state create con successo in tutti i casi senza la necessità di ripetere il docking o una dissezione aggiuntiva. La dissezione pneumatica con formazione di bolla di tipo 1 è riuscita in tutti gli 11 occhi (100%).



Fig. 2 - Fotografie eseguite con lampada a fessura durante il decorso post operatorio di un paziente sottoposto a chirurgia DALK assistita da laser a femtosecondi. A: Tre mesi dopo l'intervento si apprezza una doppia sutura continua a 16 passaggi intrastromali in nylon 10-0. B: Nove mesi dopo l'intervento chirurgico si osserva una singola sutura continua a 16 passaggi intrastromali in nylon 10-0. C: Un anno dopo l'intervento chirurgico dopo la rimozione di entrambe le suture il lembo trapiantato appare trasparente e ben adattato al letto ricevente.

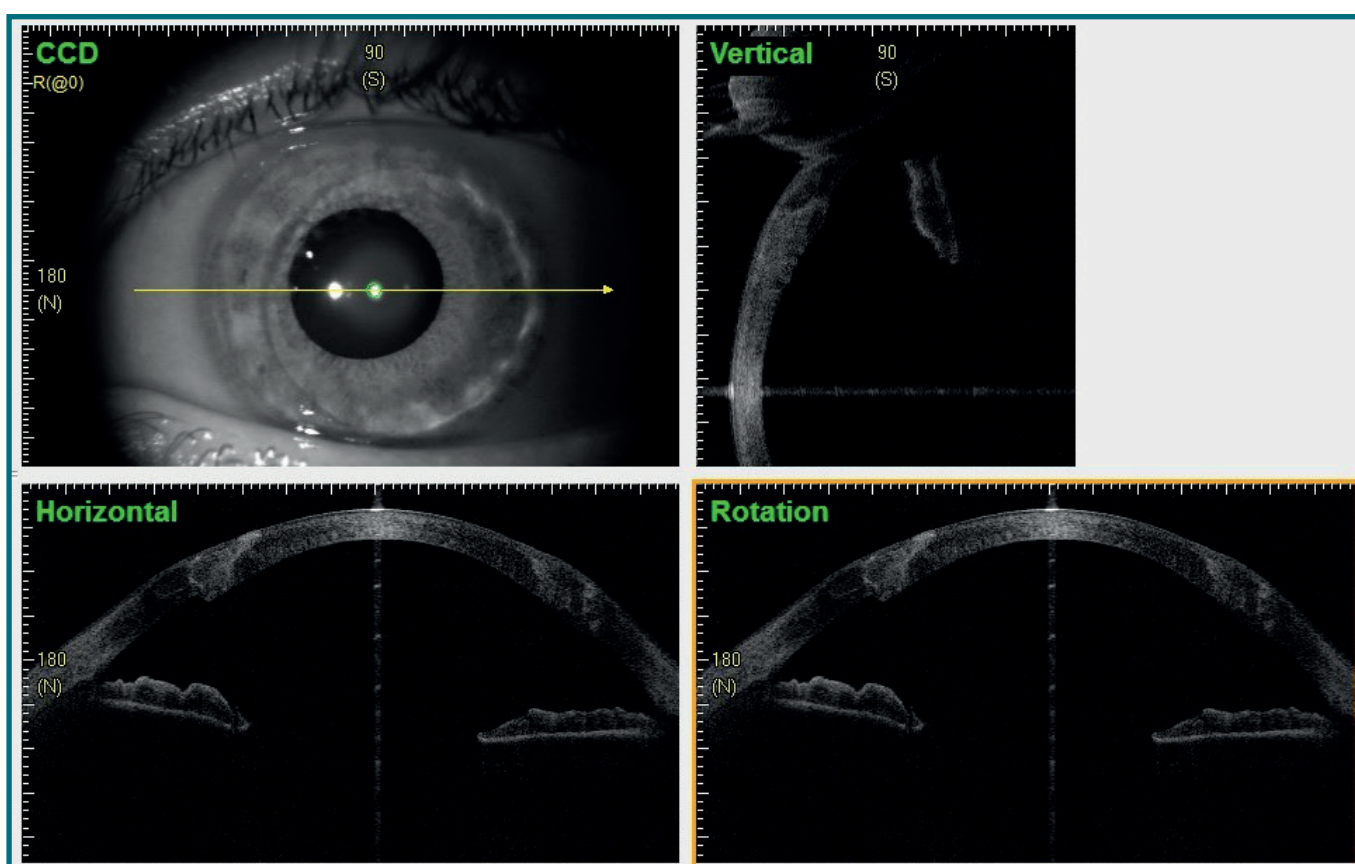


Fig. 3 - Scansioni di tomografia a coerenza ottica del segmento anteriore che mostrano il regolare profilo del lembo trapiantato 6 mesi dopo l'intervento chirurgico.

La chirurgia DALK è stata completata senza problemi in tutti i casi. Non si è registrata alcuna perforazione della Membrana di Descemet e nessuna procedura è stata convertita in PK. L'acuità visiva corretta valutata con la tabella di Snellen è aumentata in modo significativo da  $0,34 \pm 0,11$  a  $0,58 \pm 0,07$  al follow-up finale ( $p < 0,001$ ), mentre l'astigmatismo cheratometrico medio ed il K medio sono diminuiti significativamente da  $3,71 \pm 1,95$  a  $2,40 \pm 0,57$  diottrie (D) ( $p = 0,04$ ) e da

$55,20 \pm 3,09$  a  $45,60 \pm 1,35$  D ( $p < 0,001$ ), rispettivamente. In tutti i pazienti è stata ottenuta una completa aderenza della lamella donatrice con il ripristino della totale trasparenza corneale. Infine, non sono stati osservati episodi di formazione di doppia camera anteriore, rigetto immunologico, fallimento dell'innesto o altre complicanze postoperatorie.

La figura 2 rappresenta le fotografie eseguite con lampada a fessura durante il decorso post operatorio di un

paziente sottoposto a chirurgia DALK assistita da laser a femtosecondi. La figura 3 rappresenta le scansioni di tomografia a coerenza ottica del segmento anteriore che mostrano il regolare profilo del lembo trapiantato 6 mesi dopo l'intervento chirurgico di FSL-DALK.

#### 4. Discussione

Sebbene la procedura DALK abbia chiari vantaggi rispetto alla PK in termini di sopravvivenza del trapianto, le difficoltà tecniche della procedura chirurgica insieme alla sua scarsa riproducibilità ne limitano ancora oggi una diffusione tra i chirurghi corneali [21, 22]. L'iniezione di aria alla profondità corretta utilizzando una tecnica riproducibile rappresenta una significativa sfida chirurgica soprattutto tra i chirurghi corneali alle prime armi [23]. A differenza delle procedure basate su FSL per la chirurgia della cataratta e ICRS, sebbene diversi studi abbiano descritto il suo utilizzo per la creazione di un tunnel intrastromale per l'iniezione d'aria [24 - 27], le impostazioni di FSL per DALK non sono state finora standardizzate, probabilmente a causa di preoccupazioni riguardanti la sicurezza e l'efficacia di FSL per la creazione di incisioni corneali nella chirurgia DALK. In effetti, recenti studi hanno dimostrato che il FSL a profondità corneali maggiori, come richiesto durante l'intervento DALK, crea interfacce irregolari e potrebbe indurre un danno alle cellule endoteliali [28 - 30]. In questo studio, abbiamo dimostrato la fattibilità del BB-DALK assistito da FSL secondo la nostra tecnica standardizzata. In primo luogo, il FSL ha permesso di creare un'incisione a spessore parziale circolare periferica precisa e di grande diametro, zona ottica di 9 mm, dove la cornea tende ad essere meno interessata da ectasie, più regolare e con una minore variabilità pachimetrica. Di conseguenza viene creata un'incisione più profonda, basata sulla pachimetria, nel punto corneale più sottile e ciò potrebbe spiegare i risultati chirurgici osservati. In secondo luogo, a differenza della DALK convenzionale che utilizza trapani calibrati manualmente [18], il FSL ha consentito la creazione di incisioni intrastromali accurate e riproducibili che rappresentano un piano di ingresso profondo per l'avanzamento della cannula alla profondità appropriata, determinando così un alto tasso di successo di formazione della bolla indipendentemente dall'esperienza del chirurgo ed eliminando il rischio di perforazione. È interessante notare che la dissezione pneumatica ha portato alla formazione di una bolla di tipo 1 in tutti i casi. La presenza di uno strato pre-descemetico (PDL) conferisce ulteriore forza al pavimento della bolla e spiega l'assenza di complicanze intraoperatorie e postoperatorie osservate in questa serie nonostante l'in-

clusione di occhi con stadi più avanzati di cheratocono [11, 31]. Sebbene le impostazioni FSL utilizzate siano state originariamente sviluppate per l'impianto ICRS, le modifiche presentate in questa serie di procedure chirurgiche potrebbero rappresentare un importante miglioramento nella tecnica DALK. Un'altra caratteristica importante di questa procedura è il design del canale intrastromale: invece di un tunnel stretto e rettilineo, abbiamo creato una grande tasca intrastromale che è più facilmente identificabile dal chirurgo in sala operatoria. Inoltre, una grande tasca stromale consentirebbe l'inserimento della cannula attraverso un diverso tunnel intrastromale in caso di fallimento del primo tentativo. Per evitare la fuoriuscita di aria attraverso il grande canale intrastromale, prima di iniettare aria per la formazione di bolle, la cannula è stata fatta avanzare tangenzialmente alla superficie posteriore corneale mantenendo la stessa profondità del piano di ingresso. Sebbene al momento sia disponibile un follow-up limitato, i significativi miglioramenti dell'acuità visiva corretta e dei risultati cheratometrici sembrano sostenere altri studi che hanno descritto una cicatrizzazione più rapida e più stabile dopo chirurgia DALK assistita da FSL [32, 33]. Tuttavia, sebbene i risultati visivi e refrattivi della DALK assistita da FSL siano stati riportati come paragonabili alla DALK convenzionale, sono necessari ulteriori studi per valutarne le differenze a lungo termine. Oltre al FSL, sono stati descritti altri approcci per assistere i chirurghi durante BB-DALK e migliorare il successo della dissezione pneumatica come la pachimetria ecografica e l'OCT intraoperatorio, strumenti utili per ottenere una corretta profondità di iniezione d'aria [34 - 36]. Tuttavia, il primo approccio appare meno preciso e standardizzato rispetto alla nostra tecnica e richiede strumenti dedicati come un pachimetro corneale ed un bisturi pre-calibrato [34]. Quest'ultimo approccio è utile nei casi con ridotta visualizzazione al microscopio operatorio, ma il limite principale è rappresentato dall'acquisizione dell'immagine OCT di strumenti metallici [35]. Come dimostrato dai nostri risultati preliminari, il FSL può aiutare a superare questi limiti, migliorando così il tasso di successo della dissezione pneumatica mantenendo standard di sicurezza elevati. Inoltre, questa tecnologia può aumentare la sicurezza e la riproducibilità della trapanazione lamellare circolare.

Sebbene le procedure chirurgiche effettuate in questi 11 pazienti siano un tentativo interessante di standardizzare BB-DALK assistito da FSL, in questo studio sono presenti alcune limitazioni. In primo luogo, questo è uno studio pilota con una dimensione limitata del campione e nessun gruppo di controllo, perciò so-

no necessari studi più ampi per convalidare questi dati e sono auspicabili studi clinici randomizzati per stabilire la superiorità di questo approccio rispetto al DALK convenzionale. Inoltre, è necessaria l'osservazione longitudinale a lungo termine per valutare l'influenza della DALK assistita da FSL sugli esiti refrattivi e visivi postoperatori. Sebbene l'impostazione del laser utilizzato sia stata sviluppata per l'impianto ICRS, i promettenti risultati iniziali di questa nuova tecnica chirurgica supportano la necessità di sviluppare impostazioni dedicate per chirurgia DALK assistita da FSL.

Con una maggiore comprensione dei principi alla base del successo della formazione della "Big Bubble" [19], possono essere ulteriormente ottimizzate le impostazioni di FSL migliorando la riproducibilità e gli esiti complessivi della procedura.

In conclusione, utilizzando parametri FSL standardizzati sia per il design dell'incisione che per l'energia di taglio nella chirurgia DALK, la dissezione pneumatica può essere ottenuta in un tasso molto elevato di casi con un rischio minimo di complicanze intraoperatorie. ■

## REFERENCES

1. W. J. Reinhart, D. C. Musch, D. S. Jacobs, W. B. Lee, S. C. Kaufman, and R. M. Shtein, "Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty," *Ophthalmology*, vol. 118, no. 1, pp. 209–218, 2011.
2. V. Scorgia, G. Giannaccare, L. Logozzo, and M. Soda, "Keratoconus: advances in anterior lamellar keratoplasty techniques," *Expert Review of Ophthalmology*, vol. 15, no. 1, pp. 59–66, 2020.
3. M. A. Terry, "The evolution of lamellar grafting techniques over twenty-five years," *Cornea*, vol. 19, no. 5, pp. 611–616, 2000.
4. S. L. Watson, A. Ramsay, J. K. G. Dart, C. Bunce, and E. Craig, "Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus," *Ophthalmology*, vol. 111, no. 9, pp. 1676–1682, 2004.
5. V. M. Borderie, O. Sandali, J. Bullet, T. Gaujoux, O. Touzeau, and L. Laroche, "Long-term results of deep anterior lamellar versus penetrating keratoplasty," *Ophthalmology*, vol. 119, no. 2, pp. 249–255, 2012.
6. M. Keane, D. Coster, M. Ziaei, and K. Williams, "Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 22, no. 7, Article ID CD009700, 2014.
7. G. Giannaccare, J. S. Weiss, L. Sapigni et al., "Immunologic stromal rejection after deep anterior lamellar keratoplasty with grafts of a larger size (9 mm) for various stromal diseases," *Cornea*, vol. 37, no. 8, pp. 967–972, 2018.
8. A. C. Yu, L. Mattioli, and M. Busin, "Optimizing outcomes for keratoplasty in ectatic corneal disease," *Current Opinion in Ophthalmology*, vol. 31, no. 4, pp. 268–275, 2020.
9. S. Gutfreund, P. Leon, S. Graffi, and M. Busin, "Deep anterior lamellar keratoplasty after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 175, pp. 129–136, 2017.
10. Eye Bank Association of America, 2019 Eye Banking Statistical Report, Eye Bank Association of America, Washington, DC, USA, 2019, <https://restoresight.org/wpcontent/uploads/2020/04/2019-EBA-A-Stat-Report-FINAL.pdf>.
11. V. Scorgia, G. Giannaccare, A. Lucisano et al., "Predictors of bubble formation and type obtained with pneumatic dissection during deep anterior lamellar keratoplasty in keratoconus," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 212, pp. 127–133, 2020.
12. M. Anwar and K. D. Teichmann, "Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 28, no. 3, pp. 398–403, 2002.
13. R. Fogla and P. Padmanabhan, "Results of deep lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 141, no. 2, pp. 254–259, 2006.
14. L. Fontana, G. Parente, and G. Tassinari, "Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 143, no. 1, pp. 117–124, 2007.
15. S. Feizi, M. A. Javadi, H. Jamali, and F. Mirbabaei, "Deep anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus: big-bubble technique," *Cornea*, vol. 29, no. 2, pp. 177–182, 2010.
16. M. Busin, P. Leon, Y. Nahum, and V. Scorgia, "Large (9 mm) deep anterior lamellar keratoplasty with clearance of a 6 mm optical zone optimizes outcomes of keratoconus surgery," *Ophthalmology*, vol. 124, no. 7, pp. 1072–1080, 2017.
17. M. Ünal, B. Bilgin, I. Yucel, Y. Akar, and C. Apaydin, "Conversion to deep anterior lamellar keratoplasty (DALK): learning curve with big-bubble technique," *Ophthalmic Surgery, Lasers, and Imaging*, vol. 41, no. 6, pp. 642–650, 2010.
18. J. Myerscough, C. Bovone, V. Scorgia et al., "Deep trephination allows high rates of successful pneumatic dissection for DALK independent of surgical experience," *Cornea*, vol. 38, no. 5, pp. 645–647, 2019.
19. V. Scorgia, M. Busin, A. Lucisano, J. Beltz, A. Carta, and G. A. Scorgia, "Anterior segment optical coherence tomography-guided big-bubble technique," *Ophthalmology*, vol. 120, no. 3, pp. 471–476, 2013.
20. V. Scorgia, A. Lucisano, R. Pietropaolo, V. Savoca Corona, G. Scorgia, and M. Busin, "Red reflex-guided big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty," *Cornea*, vol. 34, no. 9, pp. 1035–1038, 2015.



## REFERENCES

21. T. D. L. Keenan, F. Carley, D. Yeates, M. N. A. Jones, S. Rushton, and M. J. Goldacre, "Trends in corneal graft surgery in the UK," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 95, no. 4, pp. 468–472, 2011.
22. D. A. Godefrooij, R. Gans, S. M. Imhof, and R. P. L. Wisse, "Trends in penetrating and anterior lamellar corneal grafting techniques for keratoconus: a national registry study," *Acta Ophthalmologica*, vol. 94, no. 5, pp. 489–493, 2016.
23. M. Busin, V. Scoria, P. Leon, and Y. Nahum, "Outcomes of air injection within 2 mm inside a deep trephination for deep anterior lamellar keratoplasty in eyes with keratoconus," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 164, pp. 6–13, 2016.
24. R. B. Vajpayee, P. K. Maharana, N. Sharma, T. Agarwal, and V. Jhanji, "Diamond knife-assisted deep anterior lamellar keratoplasty to manage keratoconus," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 40, no. 2, pp. 276–282, 2014.
25. Y.-C. Liu, V. V. Wittwer, N. Z. M. Yusoff et al., "Intraoperative optical coherence tomography-guided femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty," *Cornea*, vol. 38, no. 5, pp. 648–653, 2018.
26. F. W. Price Jr., M. O. Price, J. C. Grandin, and R. Kwon, "Deep anterior lamellar keratoplasty with femtosecond-laser zigzag incisions," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 35, no. 5, pp. 804–808, 2009.
27. L. Buzzonetti, A. Laborante, and G. Petrocelli, "Standardized big-bubble technique in deep anterior lamellar keratoplasty assisted by the femtosecond laser," *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 36, no. 10, pp. 1631–1636, 2010.
28. C. Zhang, L. Liu, M. Tang, Y. Li, W. Chamberlain, and D. Huang, "Laboratory evaluation of femtosecond laser lamellar cuts in gamma-irradiated corneas," *Cornea*, vol. 34, no. 11, pp. 1499–1503, 2015.
29. P. M. Phillips, L. J. Phillips, H. A. Saad et al., "'Ultra-thin' DSAEK tissue prepared with a low-pulse energy, high-frequency femtosecond laser," *Cornea*, vol. 32, no. 1, pp. 81–86, 2013.
30. K. R. Kopani, M. A. Page, J. Holiman, A. Parodi, B. Iliakis, and W. Chamberlain, "Femtosecond laser-assisted keratoplasty: full and partial-thickness cut wound strength and endothelial cell loss across a variety of wound patterns," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 98, no. 7, pp. 894–899, 2014.
31. H. S. Dua, L. A. Faraj, D. G. Said, T. Gray, and J. Lowe, "Human corneal anatomy redefined," *Ophthalmology*, vol. 120, no. 9, pp. 1778–1785, 2013.
32. J. L. Alio, A. A. Abdelghany, R. Barraquer, L. M. Hammouda, and A. M. Sabry, "Femtosecond laser assisted deep anterior lamellar keratoplasty outcomes and healing patterns compared to manual technique," *BioMedResearch International*, vol. 2015, Article ID 397891, 6 pages, 2015.
33. R. Salouti, M. Zamani, M. Ghoreyshi, I. Dapena, G. R. J. Melles, and M. H. Nowroozzadeh, "Comparison between manual trephination versus femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus," *The British Journal of Ophthalmology*, vol. 103, no. 12, pp. 1716–1723, 2019.
34. R. C. Ghanem and M. A. Ghanem, "Pachymetry-Guided intrastromal air injection ("Pachy-Bubble") for deep anterior lamellar keratoplasty," *Cornea*, vol. 31, no. 9, pp. 1087–1091, 2012.
35. L. De Benito-Llopis, J. S. Mehta, R. I. Angunawela, M. Ang, and D. T. H. Tan, "Intraoperative anterior segment optical coherence tomography: a novel assessment tool during deep anterior lamellar keratoplasty," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 157, no. 2, pp. 334–341.e3, 2014.
36. J. Au, J. Goshe, W. J. Dupps, S. K. Srivastava, and J. P. Ehlers, "Intraoperative optical coherence tomography for enhanced depth visualization in deep anterior lamellar keratoplasty from the PIONEER study," *Cornea*, vol. 34, no. 9, pp. 1039–1043, 2015.

# La fotobiomodulazione nel trattamento della degenerazione maculare senile atrofica: una nuova prospettiva terapeutica



Pier Luigi Esposti<sup>1</sup>, Giulia Esposti<sup>1</sup>, Francesco Costantino<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studio Oculistico Esposti, Siena - <sup>2</sup> Scuola di Specializzazione in Oftalmologia Università di Siena

**Abstract:** Questo articolo prende lo spunto dalla coesistenza di due situazioni: da un lato, una delle patologie retiniche a più alta incidenza quale la degenerazione maculare atrofica (DRY AMD), causa più frequente di cecità legale al di sopra dei 55 anni nei paesi industrializzati, dall'altro, la mancanza, al momento, di valide opportunità terapeutiche per il suo trattamento.

L'avvento dei farmaci anti VEGF ha rivoluzionato il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (NVAMD), ma non altrettanto è avvenuto per la degenerazione maculare atrofica, sia per quanto riguarda il trattamento che per ritardarne la progressione.

L'evoluzione dell'imaging e la nuova comprensione dei meccanismi della malattia hanno aperto la strada allo sviluppo di nuovi farmaci, ancora in fase di studio.

Tali farmaci dovranno risolvere un'esigenza finora in gran parte disattesa in quanto, ad oggi, possiamo offrire ai pazienti esclusivamente integratori alimentari e modifiche dello stile di vita.

In considerazione di tale premessa ritengo giusto prendere in considerazione la fotobiomodulazione (PBM), recentemente posta all'attenzione degli oftalmologi come un nuovo promettente approccio per il trattamento della degenerazione maculare atrofica.

Oggi la fotobiomodulazione per il trattamento delle patologie retiniche è resa possibile dalla realizzazione di strumentazioni idonee e approvate per tale uso.

**Keywords and abbreviations:** DRY AMD age related macular degeneration, CCO cytochrome-c oxidase, LED light emitting diode, PBM photobiomodulation, NIR near infrared, NVAMD neovascular age related macular degeneration, VEGF vascular endothelial growth factor, Wavelength.

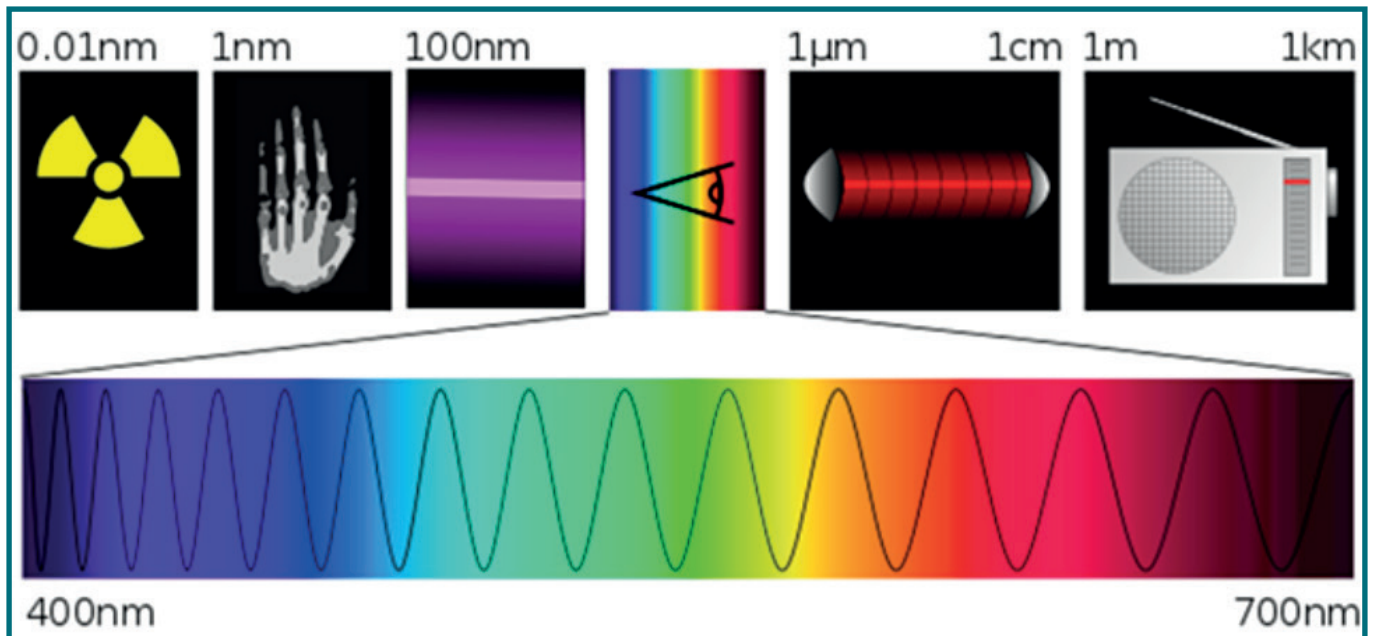


Fig. 1 - Lo spettro elettromagnetico e lo spettro visibile. Lo spettro visibile occupa la sezione centrale dello spettro elettromagnetico e costituisce la luce; le onde di lunghezza maggiore, dall'infrarosso alle onde radio hanno minore energia, le radiazioni a lunghezza d'onda inferiore, dall'ultravioletto ai raggi gamma, hanno elevata energia ed effetto ionizzante, producendo danni biologici.

## Introduzione

Lo spettro elettromagnetico: le onde elettromagnetiche vanno da 0,0001 nm (raggi gamma e raggi X) a più di centimetri e metri (radar e onde radio).

Una piccola parte di questo spettro (da circa 400 nm a 700 nm) è visibile all'occhio umano (Fig. 1).

L'occhio presenta in media la sua sensibilità massima alla lunghezza d'onda di circa 556 nm dello spettro elettromagnetico corrispondente al giallo.

All'estremità più alta dello spettro visibile si trova la luce rossa, che va da poco più di 600 nm a circa 700 nm. Al di sopra dello spettro visibile c'è l'infrarosso che va da circa 700 nm a 0,1 mm (Tab. 1).

Lo spettro visibile occupa la sezione centrale dello spettro elettromagnetico e costituisce la luce; le onde di lunghezza maggiore, dall'infrarosso alle onde radio hanno minore energia, le radiazioni a lunghezza d'onda inferiore, dall'ultravioletto ai raggi gamma, hanno elevata energia ed effetto ionizzante, producendo danni

biologici.

Sono le lunghezze d'onda del rosso e infrarosso che hanno effetti positivi sul nostro corpo.

La maggior parte delle ricerche che hanno dimostrato l'efficacia terapeutica della luce rossa e dell'infrarosso vicino (near infrared - Tabella 1), hanno principalmente utilizzato lunghezze d'onda tra 630 – 680nm e 800 – 889 nm dello spettro elettromagnetico.

## La fotobiomodulazione

Le qualità terapeutiche della luce sono note all'umanità da secoli [1].

L'utilità della luce rossa sembra essere "riscoperta" alla fine del XVIII secolo da Finsen [2], che in seguito divenne noto come il "padre della fototerapia contemporanea" per i suoi sorprendenti risultati nella cura di patologie della pelle, come le vesciche con la luce rossa, e il lupus vulgaris con luce UV.

Fu la sua una dimostrazione scientifica pionieristica che i raggi concentrati della luce solare potevano essere battericidi e stimolanti i tessuti circostanti.

Questi successi gli valsero nel 1903 il Premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia "in riconoscimento del suo contributo alla cura delle malattie, in particolare del lupus vulgaris, con radiazioni luminose concentrate, con cui ha aperto una nuova strada

Name/abbreviation	Wavelength	Photon energy (THz)
Near infrared/IR-A	0.7– 1.4 µm (700– 1400 nm)	215– 430
Mid infrared/IR-B	1.4– 3.0 µm (1400– 3000 nm)	100– 215
Farinfrared/IR-C	3.0– 100 µm (3000 nm– 0.1 mm)	3– 100

Tabella 1 - Infrarosso vicino, medio e lontano e relative lunghezze d'onda.

per la scienza medica” [3]. L'utilità della luce rossa e infrarossa è stata “riscoperta” per la seconda volta con l'invenzione del laser negli anni '60.

È successo grazie a un risultato inaspettato della ricerca in cui Mester et al. [4] hanno tentato di utilizzare la luce a 694 nm derivata dal laser per indurre il cancro della pelle nei topi. Prima dell'esperimento, la pelliccia del topo in corrispondenza della posizione in cui sarebbe stata applicata la luce era stata rasata.

Con sorpresa dei ricercatori, il successivo trattamento con luce a 694 nm non solo non è riuscito a indurre il cancro, ma ha invece fatto ricrescere il pelo più velocemente nei topi trattati rispetto al controllo non trattato. Questa è stata la prima dimostrazione documentata di “biostimolazione laser”. Da allora, lo studio e l'applicazione della luce rossa/infrarossa è stato di costante interesse per la comunità medica.

Nel corso degli anni le applicazioni della PBM sono notevolmente aumentate, gli studi sono stati effettuati sia su modelli animali che sull'uomo.

Le lunghezze d'onda maggiori consentono un'elevata penetrazione nei tessuti e la PBM viene attualmente utilizzata per la guarigione delle ferite [5] – [6], la riduzione del dolore neurologico [7], per molte patologie del cavo orale (lichen planus, stomatiti, iposalivazione, pemfigo, herpes simplex) [8], per il trattamento di patologie conseguenti a lesioni dei nervi periferici, per la nevralgia trigeminale e la paralisi del nervo facciale [9]. Inizialmente si pensava che la luce dovesse essere coerente e polarizzata e quindi veniva generata da sorgenti laser He-Ne.

Nomi precedentemente utilizzati per questa terapia erano terapia laser a basso livello (LLLT), terapia laser a bassa intensità, terapia laser a bassa potenza.

Oggi queste proprietà non sono più ritenute essenziali e vengono ampiamente utilizzati dispositivi LED il cui costo è nettamente inferiore a quello di un laser [1].

Riscontrato che non era necessario, utilizzare un laser monocromatico coerente per ottenere questi effetti biologici benefici, ma piuttosto diodi emettitori di luce (LED) non coerenti, si è deciso di cambiare il nome in “fotobiomodulazione”.

Una delle applicazioni più recenti della PBM offre un approccio terapeutico innovativo e non invasivo a una delle patologie retiniche più frequenti quale la degenerazione maculare legata all'età.

### Cenni di biologia e meccanismo di azione della fotobiomodulazione

I mitocondri (Fig. 2) sono organelli cellulari presenti negli organismi uni o pluricellulari provvisti di nucleo e sono considerati la centrale energetica della cellula.

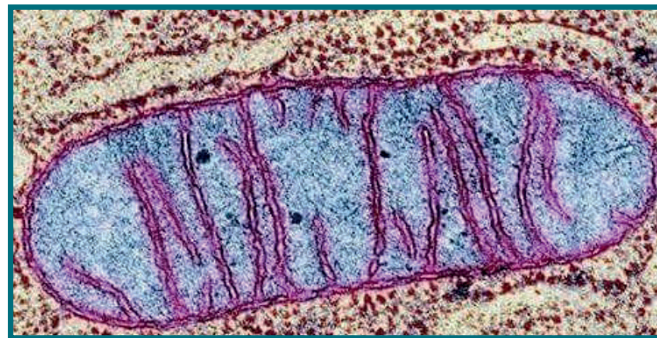


Fig. 2 - Mitocondrio al microscopio elettronico: organello cellulare di forma allungata, reniforme; sono evidenti la membrana esterna e interna, le creste e la matrice.

Al loro interno avviene la respirazione cellulare con cui sono in grado di produrre grandi quantità di energia sotto forma di molecole di adenosina trifosfato (ATP). Il citocromo C è una molecola proteica implicata nel trasporto di elettroni durante la respirazione cellulare (Fig. 3).

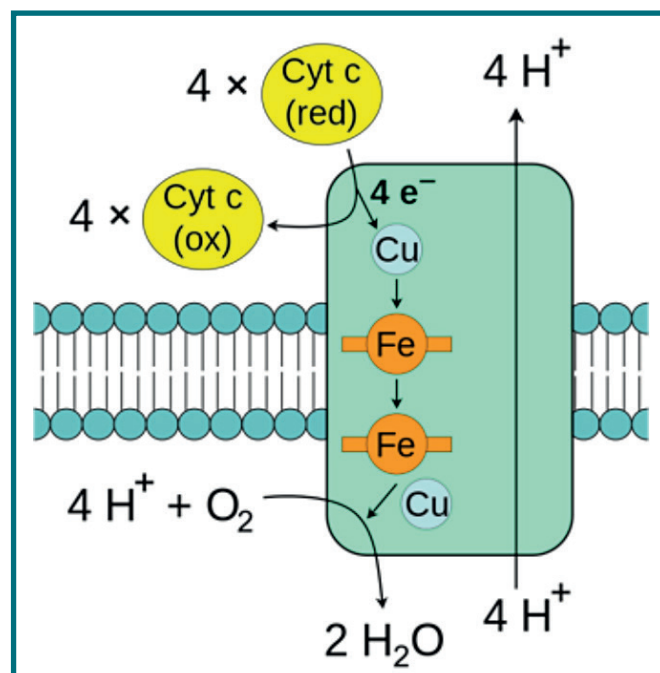


Fig. 3 - La PBM a lunghezze d'onda selezionate può stimolare direttamente la produzione di energia mitocondriale attraverso l'assorbimento dei fotoni da parte dei fotoaccettori nel tessuto mirato; Il fotoaccettore principale della luce è la proteina citocromo C ossidasi complesso enzimatico coinvolto nella 4 ferrosiocitocromo c + O<sub>2</sub> + 4 H<sup>+</sup> → 4 ferricitocromo c + 2 H<sub>2</sub>O. È una proteina della membrana mitocondriale interna e contiene ioni Fe<sup>2+</sup> (se il citocromo è ridotto) o Fe<sup>3+</sup> (se il citocromo è ossidato). La riduzione dell'ossigeno è accompagnata dall'estrusione di quattro protoni dal compartimento intramitocondriale.

Lo stress ossidativo e la compromissione della funzione mitocondriale possono contribuire a diversi disturbi oculari in quanto le cellule della retina sono tra le più dipendenti dall'energia nel corpo.

Il meccanismo d'azione della PBM è molto diverso da quello della terapia laser retinica convenzionale (foto-coagulazione) dove l'elevazione termica e la necrosi cellulare sono i meccanismi d'azione prevalenti.

Ovviamente tale meccanismo d'azione non riguarda un altro tipo di laserterapia retinica quale la fotostimolazione con laser micropulsato sottosoglia dove l'elevazione termica non raggiunge un livello letale per la cellula

La PBM non fa affidamento sull'attività termica, anche sottosoglia; questo nuovo approccio alla terapia della luce sfrutta il potenziale di conversione fotochimica della luce rossa e infrarossa a bassa intensità (630-1000 nm).

Va considerato infatti che l'applicazione della luce ai tessuti e agli organismi può suscitare risposte sia stimolatorie che inibitorie, a seconda dei parametri di luce utilizzati.

Una reazione fotobiologica avviene quando l'assorbimento di luce di una specifica lunghezza d'onda da parte di molecole fotorecetrici modifica o modula la loro funzione.

Tali molecole fotorecetrici possono essere distinte in due classi:

#### - **Molecole fotorecetrici specializzate**

1. Rodopsina (è la principale molecola fotorecetrica presente in migliaia di unità sulla membrana dei dischi dei segmenti esterni dei coni e bastoncelli).
2. Batteriorodopsina (proteina di membrana fotoassorbente che cattura energia luminosa e la utilizza per spostare protoni attraverso la membrana, dalla cellula batterica verso l'esterno, il gradiente protonico risultante viene utilizzato per la sintesi dell'ATP).
3. Clorofille (classe di pigmenti presenti in piante e alghe coinvolti nei processi di fotosintesi determinando la trasformazione dell'energia luminosa in energia chimica).
4. Fitocromo (proteina avente il ruolo di fotorecettore nelle piante, i fitocromi riconoscono due distinte lunghezze d'onda, il rosso (650÷670 nm) e il rosso-lontano (730 nm).

Un momento fondamentale nella storia del fitocromo fu la scoperta che gli effetti della luce rossa (650-680 nm) sulla morfogenesi potevano essere rovesciati da una successiva irradiazione

mediante luce di una lunghezza d'onda maggiore (710-740 nm).

#### - **Molecole fotorecetrici non specializzate, dette fotoaccettori**

##### 1. Citocromo C ossidasi

Diversamente dai fotorecettori, i fotoaccettori normalmente prendono parte a reazioni metaboliche cellulari che non sono connesse con una risposta alla luce, però la loro attività può essere modulata da un'eventuale stimolazione luminosa.

Quindi, un fotoaccettore è una molecola parte di strutture-chiave implicate nella regolazione di un percorso metabolico, che in seguito all'assorbimento della luce, si attiva, assumendo uno stato elettronico eccitato, e innesca dei processi molecolari primari.

Questi ultimi possono a loro volta modificare la regolazione del percorso metabolico e indurre risposte metaboliche cellulari riconducibili alla stimolazione luminosa effettuata.

Le prime intuizioni sul meccanismo della PBM provenivano da studi alla fine degli anni '80 e '90 che coinvolgevano i mitocondri come bersagli subcellulari della luce rossa e infrarossa [10] - [13].

È stato proposto da Karu [14] che la citocromo C ossidasi all'interno dei mitocondri funge da fotoaccettore primario.

La citocromo C ossidasi è l'enzima che catalizza il trasferimento di elettroni dal citocromo C all'ossigeno molecolare, passaggio finale nella catena respiratoria mitocondriale ed essenziale per la disponibilità sostenuta di energia all'interno delle cellule.

Ulteriori studi sullo spettro d'azione della luce rossa / infrarossa (definita come risposta biologica in funzione della lunghezza d'onda) hanno indicato la citocromo C ossidasi come principale mediatore dei fotoaccettori [15] - [16].

Evidenze sperimentali mostrano che i mitocondri sono sensibili all'irraggiamento con luce monocromatica con lunghezze d'onda del rosso e vicino-infrarosso.

Un irraggiamento con luce alla lunghezza d'onda di 633 nm incrementa il potenziale di membrana mitocondriale, il gradiente protonico, la velocità di scambio ADP/ATP, così come la sintesi di RNA e proteine mitocondriali, e causa cambiamenti nelle proprietà ottiche dei mitocondri.

L'irradiazione del fotoaccettore genera una cascata di reazioni cellulari con conseguente modulazione della funzione delle cellule, la proliferazione cellulare, e la riparazione delle cellule compromesse.

Questo processo di *"aumento di funzione cellulare"* è

chiamato fotobiomodulazione.

Si ritiene che i mitocondri siano il target primario quando intere cellule vengono irraggiate con luce a 630, 632, e 820 nm, in quanto rispondono al trattamento con una perturbazione della produzione di energia e del potenziale di membrana [17].

### La fotobiomodulazione nella degenerazione maculare senile atrofica

La degenerazione maculare legata all'età (AMD) è la principale causa di cecità nel mondo sviluppato in soggetti di età maggiore di 55 anni.

La perdita irreversibile della vista centrale è altamente invalidante, la diagnosi precoce e il trattamento sono fondamentali.

I meccanismi della patogenesi dell'AMD sono ancora poco definiti in quanto la natura multifattoriale della malattia, la complessità del sistema visivo e l'enigma dei processi di invecchiamento fanno dell'AMD una patologia complessa, in cui una diagnosi corretta e tempestiva è un punto chiave.

Sono stati ampiamente descritti due tipi di AMD, le forme "atrofica" e "neovascolare" [18]-[19].

La AMD allo stadio iniziale è per lo più asintomatica, caratterizzata da drusen, depositi al di sotto dell'epitelio pigmentato (EPR), pseudodrusen reticolari (depositi al di sopra dell'EPR) e irregolarità pigmentarie.

La disfunzione e l'atrofia dell'EPR precede le fasi finali della AMD (geographic atrophy GA o Neovascular Age Related Macular Degeneration NVAMD).

L'attuale classificazione clinica dell'AMD definisce tre fasi in base alla gravità della lesione del fondo oculare (dimensione della drusen e anomalie pigmentarie) valutate entro 2 diametri papillari dalla fovea [20].

Questa classificazione clinica che definisce l'AMD precoce, intermedia e tardiva, comprese l'atrofia geografica e la neovascolarizzazione, è anche utile per predire il rischio di progressione verso gli stadi più avanzati [20].

La causa iniziale dell'AMD è sconosciuta, sebbene l'età, i fattori genetici e il fumo siano stati chiaramente identificati come fattori di rischio.

Uno dei fattori più significativi associati all'età è la deposizione focale di detriti acellulari tra l'epitelio pigmentato retinico (EPR) e la membrana di Bruch.

Questi depositi noti come drusen appaiono come piccoli punti gialli nella macula e nella retina periferica.

Con l'età, l'EPR diventa meno efficiente e l'accumulo di materiale extracellulare favorisce la perdita di cellule.

I cambiamenti nello spessore e nella composizione della membrana di Bruch associati all'età determinano un'importante riduzione del trasporto di liquidi e nutrienti, che sono vitali per la funzione dei fotorecettori. L'accumulo del materiale extracellulare, in forma di drusen, nello spazio sottoretinico contribuisce all'atrofia dei fotorecettori.

### Classificazione

Una classificazione clinica dell'AMD ha dimostrato di essere uno strumento molto prezioso nell'approccio terapeutico [20].

Questo sistema di classificazione si concentra sull'aspetto clinico associato allo sviluppo di drusen e anomalie pigmentarie, che portano all'AMD neovascolare, all'atrofia geografica o a entrambe (Tab. 2)

Ispirati dai numerosi risultati positivi nei modelli animali, i ricercatori clinici hanno iniziato a valutare l'utilità della PBM per il trattamento della degenerazione maculare senile.

**TABELLA 2 - FERRIS FL, III, WILKINSON CP, BIRD A, ET AL. CLINICAL CLASSIFICATION OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. OPHTHALMOLOGY. 2013;120(4):844-851**

CLASSIFICATION	CHARACTERISTICS
NO ABNORMAL FINDINGS	<b>No aging changes:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Absence of drusen</li><li>• No pigmentary abnormalities</li></ul> <b>Normal aging changes:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Drupelets only (small drusen <math>\leq 63 \mu\text{m}</math>)</li><li>• No pigmentary abnormalities</li></ul>
EARLY AMD	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medium-sized drusen <math>&gt;63 \mu\text{m}</math> and <math>\leq 125 \mu\text{m}</math></li><li>• No pigmentary abnormalities</li></ul>
INTERMEDIATE AMD	<ul style="list-style-type: none"><li>• Large drusen <math>&gt;125 \mu\text{m}</math> and/or pigmentary abnormalities</li></ul>
LATE AMD	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neovascular AMD and/or any geographic atrophy</li></ul>

La prima prova per l'applicazione della PBM per il trattamento dell'AMD negli esseri umani è diventata disponibile nel 2008 da uno studio prospettico su 348 occhi di 203 pazienti in cui Ivandic e Ivandic [21] hanno dimostrato un miglioramento dell'acuità visiva in pazienti con forme atrofiche e neovascolari di AMD. 328 occhi di 193 pazienti hanno ricevuto quattro irradiazioni di 40 secondi per due settimane (lunghezza d'onda 780 nm, emessa da un diodo laser a semiconduttore con fluenza di 0,3 J/cm<sup>2</sup> erogata nella regione maculare durante ogni trattamento, senza effetti avversi).

20 occhi di 10 pazienti avevano ricevuto trattamenti simulati e quindi utilizzati come controlli.

L'acuità visiva (AV) è migliorata nel 97% dei pazienti trattati in media di 2 linee, senza alcun cambiamento nell'AV nei pochi occhi trattati rimanenti o nei controlli.

L'unico limite di questo studio era il numero dei controlli estremamente limitato.

Un ulteriore supporto all'utilità della PBM nel trattamento dei pazienti con AMD deriva da una serie di casi (18 occhi di 9 pazienti con AMD atrofica) trattati da Merry G. et al.: "Treatment of dry age-related macular degeneration with photobiomodulation" presentati alla riunione annuale 2012 dell'ARVO a Fort Lauderdale.

Il trattamento con PBM consisteva nell'irradiazione da parte dei dispositivi basati su LED a 670 nm, per 88 secondi, che erogavano 4-7,7 J/cm<sup>2</sup>, a 590 e 790 nm, per 35 secondi, che erogavano 0,1 J/cm<sup>2</sup> per trattamento.

Tutti i 18 occhi sono stati trattati in sequenza con entrambi i dispositivi ogni volta per un totale di 18 trattamenti (3 volte a settimana per 6 settimane), senza effetti negativi.

Il miglioramento dell'AV era statisticamente significativo, 1,5 linee in media.

In un altro studio Merry G et al. hanno trattato 42 occhi con AMD atrofica (stadio AREDS 2-4) utilizzando LED di diverse lunghezze d'onda, giallo (590 nm), rosso (670 nm) e infrarosso vicino (790 nm).

È stato osservato un miglioramento significativo della AV media di 5,90 lettere (p <0,001) al termine del trattamento di 3 settimane e di 5,14 lettere (p <0,001) dopo 3 mesi. La sensibilità al contrasto è migliorata in modo significativo (miglioramento dell'unità logaritmica di 0,11 (p = 0,02) a 3 settimane e 3 mesi (miglioramento dell'unità logaritmica di 0,16 (p = 0,02) .

Il volume delle drusen è diminuito di 0,024 mm<sup>3</sup> (p <0,001) e lo spessore della drusen centrale è stato significativamente ridotto in media di 3,78 µm (p <0,001), mentre lo spessore della retina centrale e il volume del-



Fig. 4 - Lumithera Valeda utilizza diodi emettitori di luce (LED) per stimolare la funzione cellulare, portando a una migliore produzione di energia all'interno dei mitocondri. Valeda emette lunghezze d'onda di 590, 660 e 850 nm; le lunghezze d'onda 660 e 850 nm per la loro interazione con i fotoaccettori cellulari (citocromo c ossidasi) promuovono il trasferimento di elettroni e il legame dell'ossigeno riattivando la funzione dei mitocondri; aumentano inoltre l'attività metabolica ed inibiscono gli eventi infiammatori e la morte cellulare. La lunghezza d'onda 590 nm inibisce il VEGF.

la retina sono rimasti stabili [22].

Lo studio più recente è quello di Markowitz S. et al. (LIGHTSITE I study).

L'obiettivo principale era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della PBM in soggetti con AMD atrofica utilizzando Valeda Light Delivery System (Fig. 4), specificamente progettato per l'uso oftalmico della PBM.

Sono stati trattati 46 occhi (AMD atrofica categorie AREDS da 2 a 4), due serie di trattamenti (3 alla settimana per 3-4 settimane) in 1 anno.

I soggetti con PBM hanno mostrato un aumento medio della AV di 4 lettere subito dopo ciascuna serie di trattamenti al primo e al settimo mese.

Circa il 50% dei soggetti trattati con PBM ha mostrato miglioramenti di circa 5 lettere contro il 13,6% dei controlli al primo mese.

Miglioramenti statisticamente significativi sono stati ottenuti riguardo la sensibilità al contrasto, e la riduzione del volume delle drusen.

Nessun effetto indesiderato correlato al dispositivo è stato osservato [23]

Lo studio clinico prospettico, in doppio cieco, ran-

**TABELLA 3 - TECHNICAL SPECIFICATIONS**

<i>Light Sources</i>	<i>Light emitting diodes (LEDs)</i>
Light Emission	590 nm output: 5 mW/cm <sup>2</sup> 660 nm output: 65 mW/cm <sup>2</sup> 850 nm output: 8 mW/cm <sup>2</sup>
Beam Diameter	30 mm (nominal) at treatment plane
Treatment	A total of 250 seconds (4 minutes 10 seconds).  There are 4 phases:  <b>Phase 1</b> – 35 seconds, patient's eyes open pulsed yellow and near-infrared (NIR) wavelengths  <b>Phase 2</b> – 90 seconds, patient's eyes closed continuous red light wavelength  <b>Phase 3</b> – 35 seconds, patient's eyes open pulsed yellow and NIR wavelengths  <b>Phase 4</b> – 90 seconds, patient's eyes closed continuous red light wavelength

domizzato, multicentrico, nell'Unione Europea (LIGHTSITE II) includeva 32 occhi nel gruppo PBM e 19 occhi nel gruppo di controllo. I risultati hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della AV.

### **La fotobiomodulazione della degenerazione maculare atrofica con il sistema Valeda Lumithera**

Valeda light delivery system è il primo trattamento approvato per la AMD atrofica ad utilizzare la fotobiomodulazione.

Dispone di più lunghezze d'onda per stimolare obiettivi critici della funzione cellulare, generando una migliore produzione di energia all'interno dei mitocondri: 590, 660 e 850 nm (Tab. 3).

Nella letteratura scientifica, queste lunghezze d'onda riguardano meccanismi cellulari indipendenti che sono importanti nella degenerazione maculare legata all'età. Le lunghezze d'onda 660 e 850 nm in base alla loro interazione nota con i fotoaccettori cellulari (Citocromo C ossidasi) promuovono il trasferimento di elettroni e il legame dell'ossigeno nella CCO, riattivando la funzione dei mitocondri ed aumentando l'attività metabolica che inibisce gli eventi infiammatori e la morte cellulare.

La lunghezza d'onda 590 nm inibisce il VEGF che contribuisce allo sviluppo della forma neovascolare.

Aumenta anche la proteina ossido nitrico, che riduce la lesione mediata dallo stress ossidativo nella cellula e aumenta l'erogazione locale di ossigeno. I trattamenti vengono erogati con la seguente modalità: 3 sessioni per occhio a settimana per tre settimane consecutive per un totale di 9 trattamenti per occhio; ogni sessione di trattamento dura circa di 5 minuti per occhio. È consigliabile eseguire 3 trattamenti alla settimana e non più di un trattamento nelle 24 ore.

### **Conclusioni**

I primi promettenti rapporti clinici riportati in letteratura, associati ai numerosi studi preclinici su modelli animali, inquadrano la PBM come un trattamento non invasivo per la degenerazione maculare atrofica, utile ed efficace specie se utilizzata negli stadi iniziali.

Quindi la PBM potrebbe divenire un attore importante nel trattamento di tale patologia con cui dobbiamo confrontarci giornalmente.

Tuttavia, saranno necessari studi clinici su larga scala per stabilire l'efficacia della PBM, nonché per acquisire una più profonda comprensione dei suoi meccanismi di azione.

In tal caso la PBM offrirebbe un approccio non invasivo ed economico per il trattamento di questa patologia retinica così diffusa e fortemente invalidante. ■



## REFERENCES

- 1 Karu TI. Effects of visible radiation on cultured cells. *Photochem Photobiol.* 1990;52(6):1089–1098.
- 2 Finsen N. *La Phototherapie.* Paris: Carre ed Naud, Finsen Medicinske Lysinstitut de Copenhagen; 1899
- 3 "Physiology or Medicine 1903-Presentation Speech" Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 24 Nov 2015.
- 4 Mester E, Szende B, Gartner P. The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol Radiother (Berl)* 1968;9(5):621–626.
- 5 Peplow PV, Chung TY, Baxter GD. Laser photobiomodulation of wound healing: a review of experimental studies in mouse and rat animal models. *Photomed Laser Surg.* 2010;28(3):291–325.
- 6 Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg.* 2005;31(3):334–340.
- 7 Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet.* 2009;374(9705):1897–1908.
- 8 Kalhori KAM, Vahdatinia F, Jamalpour MR, Vescovi P, Fornaini C, Merigo E, Fekrazad R. Photobiomodulation in Oral Medicin, Review. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019 Dec;37(12):837861
- 9 Fitzgerald M, Hodgetts S, Van Den Heuvel C, Natoli R, Hart NS, Valter K, Harvey AR, Vink R, Provis J, Dunlop SA. Red/near-infrared irradiation therapy for treatment of central nervous system injuries and disorders. *Rev Neurosci.* 2013.
- 10 Hilf R, Murant RS, Narayanan U, Gibson SL. Relationship of mitochondrial function and cellular adenosine triphosphate levels to hematoporphyrin derivative-induced photosensitization in R3230AC mammary tumors. *Cancer Res.* 1986;46(1):211–217
- 11 Karu T, Pyatibrat L, Kalendo G. Irradiation with He-Ne laser increases ATP level in cells cultivated in vitro. *J Photochem Photobiol B.* 1995;27(3):219–223.
- 12 Bakeeva LE, Manteifel VM, Rodichev EB, Karu TI. Formation of gigantic mitochondria in human blood lymphocytes under the effect of an He-Ne laser. *Mol Biol (Mosk)* 1993;27(3):608–617.
- 13 Manteifel V, Bakeeva L, Karu T. Ultrastructural changes in chondriome of human lymphocytes after irradiation with He-Ne laser: appearance of giant mitochondria. *J Photochem Photobiol B.* 1997;38(1):25–30.
- 14 Karu TI. *Photobiology of Low-Power Laser Therapy.* United Kingdom: The Universities Press (Belfast) Ltd; 1989.
- 15 Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B.* 1999;49(1):1–17.
- 16 Karu TI, Pyatibrat LV, Kolyakov SF, Afanasyeva NI. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *J Photochem Photobiol B.* 2005;81(2):98–106
- 17 Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. A novel mitochondrial signaling pathway activated by visible-to-near infrared radiation. *Photochem Photobiol.* 2004;80(2):366–372.
- 18 Khandhadia S, Cherry J, Lotery AJ. Age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2012;724:15–36.
- 19 Cook HL, Patel PJ, Tufail A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. *Br Med Bull.* 2008;85:127–149.
- 20 Ferris FL, III, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(4):844–851.
- 21 Ivandic BT, Ivandic T. Low-level laser therapy improves vision in patients with age-related macular degeneration. *Photomed Laser Surg.* 2008;26(3):241–245,
- 22 Merry GF, MR, RS, MG, and Devenyi RG. Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2017 Jun; 95(4): e270–e277.
- 23 Markowitz S, Robert G., Devenyi R, Munk M, Croissant C, Tedford S, Rückert R, Walker M, Patino B, Chen L, Nido M, Tedford C. A double-masked, randomized, sham-controlled, single-center study with photobiomodulation for the treatment of dry age related macular degeneration. *Retina* 00:1–12, 2019

# La canaloplastica. Una storia d'amore che dura da 13 anni



Paolo Brusini

Responsabile Reparto di Oculistica – Policlinico “Città di Udine”, Udine

**Abstract:** La canaloplastica è un intervento chirurgico non perforante che si prefigge di ridurre la pressione oculare riattivando le vie di scarico fisiologiche dell'umore acqueo. Le indicazioni principali sono costituite dal glaucoma primario ad angolo aperto, dal glaucoma giovanile e dal glaucoma pigmentario con danni morfo-funzionali lievi o moderati e IOP target non troppo bassa. I risultati a lungo termine sono soddisfacenti, anche se spesso è necessario ricorrere ad un trattamento medico per tenere sotto controllo la IOP. Le difficoltà tecniche di esecuzione e i costi piuttosto elevati sono i principali inconvenienti di questa metodica. L'Autore presenta la propria esperienza basata su oltre 700 occhi operati in 13 anni.

**Keywords and abbreviations:** Canaloplastica; Interventi non perforanti; Canale di Schlemm; Chirurgia del glaucoma; Glaucoma primario ad angolo aperto (POAG)

## Introduzione

I più fedeli lettori di Oftalmologia Domani forse si ricorderanno che alcuni anni or sono, esattamente nel numero di gennaio/aprile 2013 di questa stessa rivista (a quel tempo diretta dal compianto amico Costantino Bianchi), pubblicai un articolo sulla canaloplastica. La mia esperienza era allora piuttosto buona, ma conclusi che, benché i risultati fino a 4-5 anni fossero promettenti, erano necessari studi prospettici a lungo termine per chiarire se questa tecnica sarebbe potuta entrare a pieno diritto nell'armamentario chirurgico per il trattamento del glaucoma, proponendosi come valida alternativa alla trabeculectomia. Molta acqua è passata sotto i ponti e oggi abbiamo le idee sicuramente più chiare di allora. Ho pensato quindi che non fosse del tutto privo di interesse raccogliere il frutto della mia esperienza, maturata in tanti anni di sala operatoria, per fare il punto sullo stato della canaloplastica oggi.

Consentitemi però di iniziare con qualche ricordo, finché la memoria mi assiste.

La mia storia d'amore con la canaloplastica inizia a Padova nella primavera del 2007, non ricordo la data esatta. Avevo ricevuto un invito per andare ad assistere ad una seduta di chirurgia del glaucoma organizzata presso la Clinica Oculistica di quella città. Operava il Prof. Norbert Koerber di Colonia, che avrebbe eseguito alcuni interventi con una tecnica del tutto nuova e molto promettente, mai vista prima di allora in Italia, che aveva un nome curioso ed evocativo: canaloplastica. A quel tempo avevo una buona esperienza di trabeculectomia ed eseguivo da oltre 10 anni la sclerectomia profonda con risultati abbastanza soddisfacenti, ma l'idea di cimentarmi con nuove tecniche chirurgiche era per me molto stimolante e quindi accettai di buon grado l'invito. Il Prof. Koerber, oltre ad essere una persona simpatica e alla mano, era anche uno splendido

chirurgo. Operò 5 pazienti, tutti in anestesia generale, lasciando a bocca aperta me e gli altri colleghi che erano venuti a vederlo. La prima fase dell'intervento era praticamente identica alla sclerectomia profonda, e fin lì nulla di nuovo. Ma quando prese il sottilissimo catetere con in punta una luce rossa lampeggiante e disse, nel suo inglese con forte accento tedesco, che quella sonda avrebbe percorso il canale di Schlemm per tutta la circonferenza pensai stesse bluffando. E invece, con una facilità davvero sconcertante, la luce pulsante entrò, avanzò nel canale, ben visibile attraverso la sclera e, incredibilmente, uscì dall'altra parte senza alcun apparente sforzo, trascinando poi all'interno del canale stesso un doppio filo di prolene. Fu un colpo di fulmine. Tornato a Udine, tempestai di richieste la ditta che produceva le sonde monouso (l'iScience di Menlo Park, in California) per poter iniziare quanto prima la mia esperienza con questo tipo di chirurgia nel mio Ospedale. Furono gentili, ma molto reticenti: il prodotto non era ancora disponibile in Italia. Dopo qualche mese mi fu comunicato che, per poter utilizzare le sonde per la canaloplastica, era necessaria una specifica certificazione che comprovasse l'abilità chirurgica dell'operatore. Si trattava infatti di una metodica tecnicamente difficile e complessa e la casa madre, per motivi ben comprensibili, voleva essere sicura che finisse in buone mani. E così, nel gennaio del 2008, mi recai a Salisburgo per frequentare un wet-lab su occhi umani, organizzato proprio dal Prof. Koerber. Per fortuna tutto andò bene e fui dichiarato idoneo. Ritornato a Udine, mi diedi subito da fare per organizzare, con comprensibile trepidazione, la prima seduta operatoria che ebbe luogo il 25 febbraio 2008. Per l'occasione fui assistito dalla Dott.ssa Ingrid Kane, oculista e impiegata dell'iScience, incaricata di fare da tutor ai chirurghi che si avvicinavano a questa nuova tecnica. Avevo messo in lista 4 pazienti, affetti da glaucoma ad angolo aperto scompensato. Assistito dalla fortuna del principiante e, soprattutto, dai preziosi consigli di Ingrid, gli interventi andarono tutti a buon fine, tant'è vero che il video del secondo caso viene ancora adesso utilizzato per dimostrazioni e presentazioni a vari congressi (da questo vecchio video, tra l'altro, ho ricavato le foto per questo articolo). Come è noto, al colpo di fulmine segue una fase di innamoramento totale, in cui tutti i pensieri sono rivolti alla persona (in questo caso alla tecnica) amata. E, come in ogni storia d'amore, subito si palesarono alcuni ostacoli di non poco conto che avrebbero potuto mettere la parola fine alla bella avventura appena iniziata. Mi riferisco ai problemi di budget e ad altre difficoltà burocratiche che chi mi legge conosce fin troppo bene. Le microsonde, ovviamente

monouso, avevano un costo elevato (le prime 4 mi erano state fornite come omaggio dalla ditta costruttrice) e poi c'erano da aggiungere altre spese per la sorgente di luce laser e il materiale monouso dedicato. Una battaglia che sembrava destinata alla sconfitta. Ma, anche in questo caso, la buona sorte mi assistette. In quegli anni, l'Ospedale di Udine era diretto da un gruppo di amministratori capaci ed illuminati, razza ora praticamente estinta, tra cui ricordo con immutata gratitudine il Dott. Giovanni Guarrera, Direttore Medico, al quale sottoposi timidamente il mio progetto. Mi rispose subito (!), chiedendomi alcune delucidazioni su questa nuova metodica, ne comprese al volo l'importanza sia clinica sia di immagine e, in pochi giorni, autorizzò l'acquisto delle prime sonde con un finanziamento ad hoc (impensabile al giorno d'oggi!). Finalmente, potevo ufficialmente sposare la mia canaloplastica. Da allora sono passati oltre 13 anni e, tranne qualche fugace scappatella, le sono rimasto sempre fedele, come dimostrano gli oltre 700 interventi finora effettuati, sempre con l'entusiasmo del primo giorno.

La tecnica è affascinante, raffinata e molto elegante, ma, alla luce dell'esperienza maturata in tutti questi anni, oggi sappiamo molte cose anche sui suoi limiti che all'inizio ignoravamo.

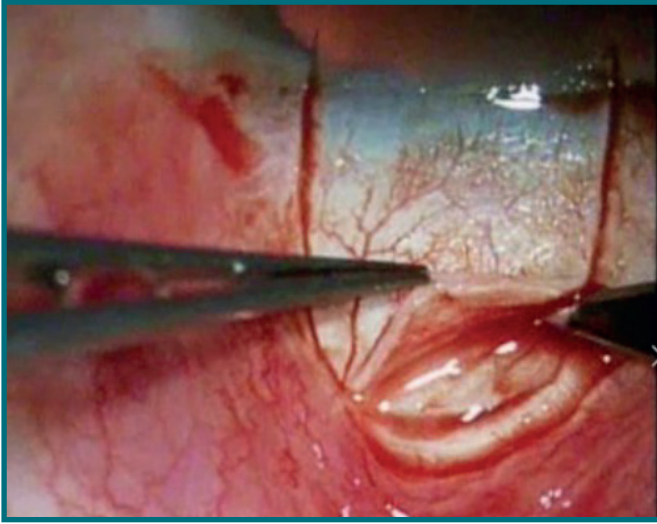
Ma andiamo per ordine, abbandonando lo stile del romanzo rosa, per addentrarci nella parte più tecnica e scientifica dell'argomento.

### **Tecnica chirurgica**

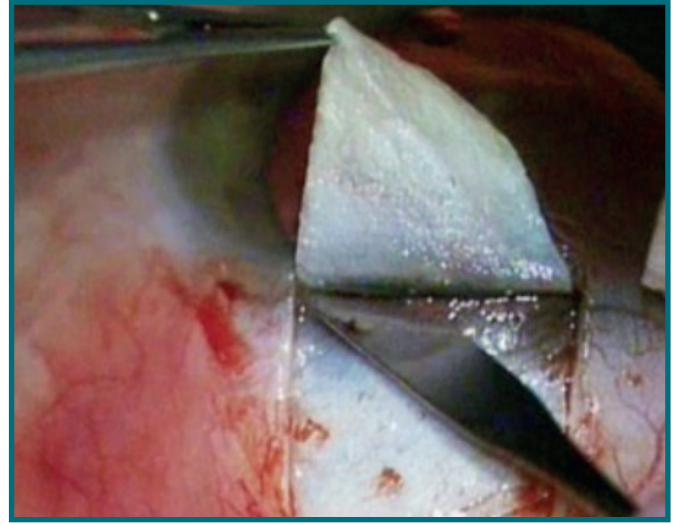
La Canaloplastica è una tecnica chirurgica antiglaucomatosa che si prefigge di ridurre la pressione intraoculare in maniera fisiologica, sfruttando le vie di deflusso naturali dell'umor acqueo (canale di Schlemm, canali collettori, vene acquose e vasi episclerali), similmente alla viscocanaloplastica di Robert Stegmann, da cui è derivata (1,2).

L'intervento inizia con la dissezione di un lembo congiuntivale base al fornice e la scolpitura di uno sportello sclerale superficiale di varia foggia (Fig. 1 e 2). Si passa poi alla scolpitura di uno sportello sclerale profondo più piccolo a cerniera limbare (Fig. 3); in avanti viene scoperto il canale di Schlemm e si arriva sulla membrana di Descemet (Fig. 4). Segue la resezione dello sportello sclerale profondo (Fig. 5) e l'asportazione della parete interna del canale di Schlemm (peeling), che consente un'abbondante percolazione di umore acqueo. La dilatazione delle due aperture del canale con materiale viscoelastico, non strettamente necessaria, consente di allargare l'ingresso del canale stesso, facilitando l'entrata della sonda (Fig. 6).

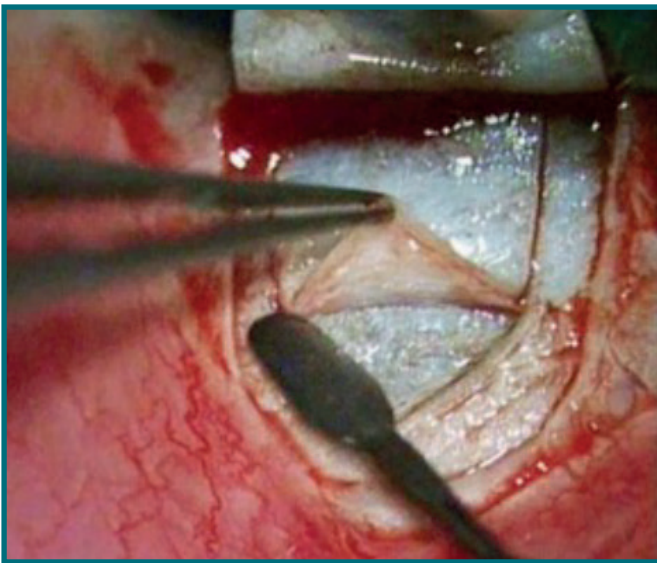
A questo punto una sonda di 200 micron di diame-



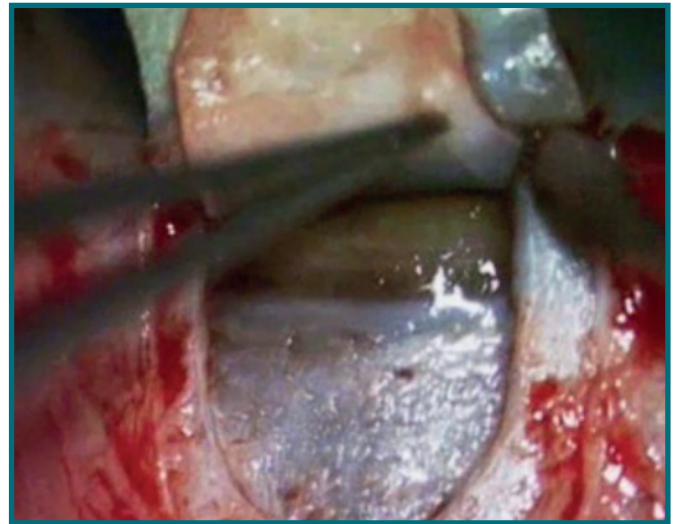
*Fig. 1 - Dissezione dello sportello sclerale superficiale*



*Fig. 2 - Scolpitura dello sportello sclerale con avanzamento in cornea chiara*



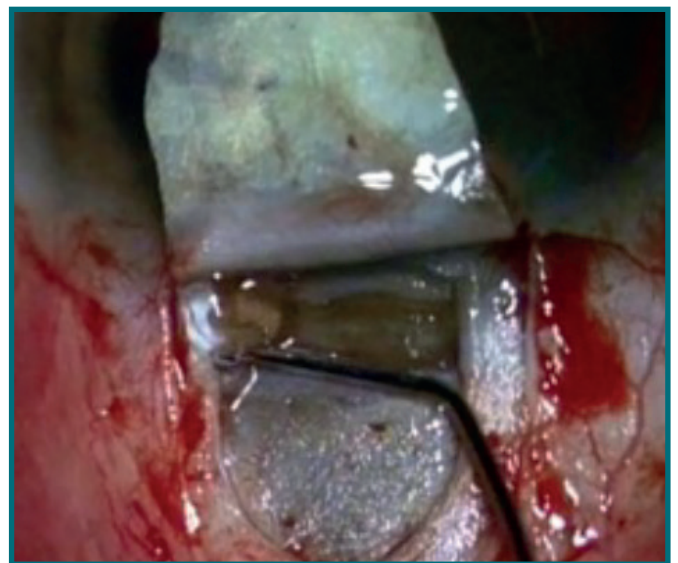
*Fig. 3 - Scolpitura dello sportello sclerale profondo*



*Fig. 4 - Creazione della finestra trabeculo-descemetica*



*Fig. 5 - Resezione dello sportello sclerale profondo*



*Fig. 6 - Viscodilatazione degli osti del canale di Schlemm*

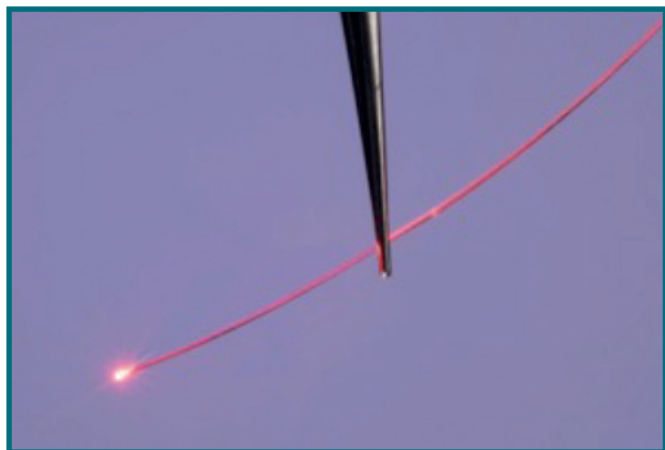


Fig. 7 - Estremità del microcatetere con punta illuminata

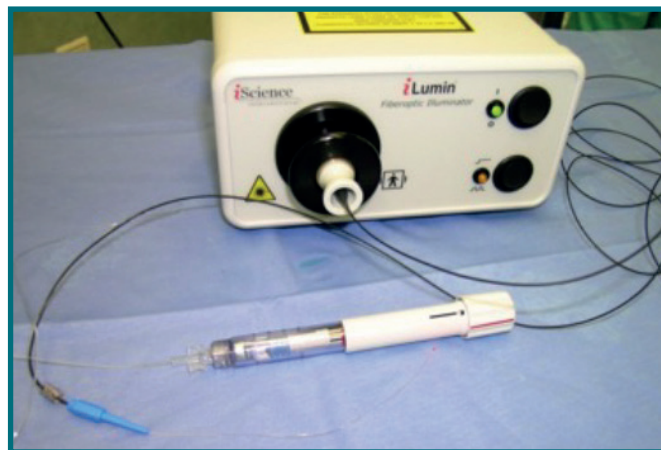


Fig. 8 - Sonda collegata alla sorgente di luce laser e alla siringa micrometrica

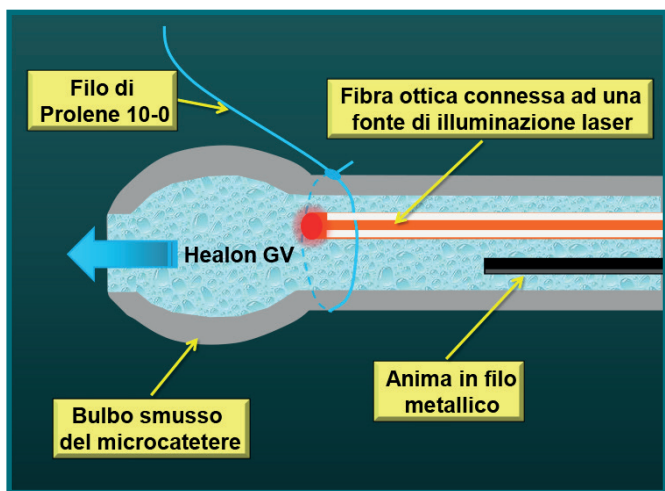


Fig. 9 - Rappresentazione schematica dell'estremità distale del microcatetere

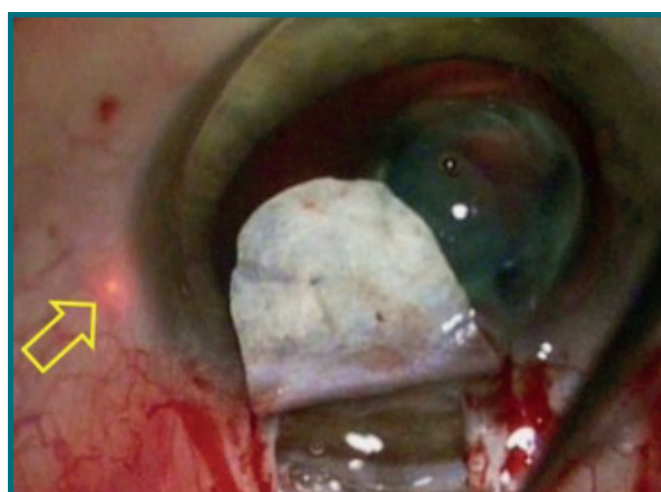


Fig. 10 - Sonda in avanzamento all'interno del canale di Schlemm, evidenziata dalla freccia



Fig. 11 - Fissaggio del filo di prolene all'estremità della sonda

tro (iTrack), dotata di fibra ottica, collegata ad una sorgente di luce laser lampeggiante, e di microtubulo per l'iniezione di sostanza viscoelastica ad alto peso molecolare (Healon GV), viene introdotta all'interno del

canale di Schlemm (Fig. 7, 8, 9, 10).

La sonda percorre il suddetto canale per 360°, in genere senza incontrare resistenza, e fuoriesce dal lato opposto, permettendo di agganciare alla sua estremità un filo di sutura in prolene 10-0 (Fig. 11), che viene trascinato a ritroso nel canale stesso e quindi, dopo aver rimosso la sonda, strettamente annodato (Fig. 12).

È possibile visualizzare e misurare la tensione della sutura e l'entità della distensione del canale nei vari settori sia intra-operatoriamente che nel post-operatorio con una speciale sonda UBM da 80 MHz (Fig. 13 e 14). Quando si riesce ad ottenere una buona distensione, la IOP a 12 mesi è significativamente più bassa rispetto ai casi in cui la tensione risulta insoddisfacente. Il posizionamento del filo consente una dilatazione permanente del canale, aumentando il deflusso dell'umor acqueo attraverso i canali collettori e le vene acquose. L'intervento termina con una accurata sutura dello sportello sclerale superficiale (da 5 a 7 punti in

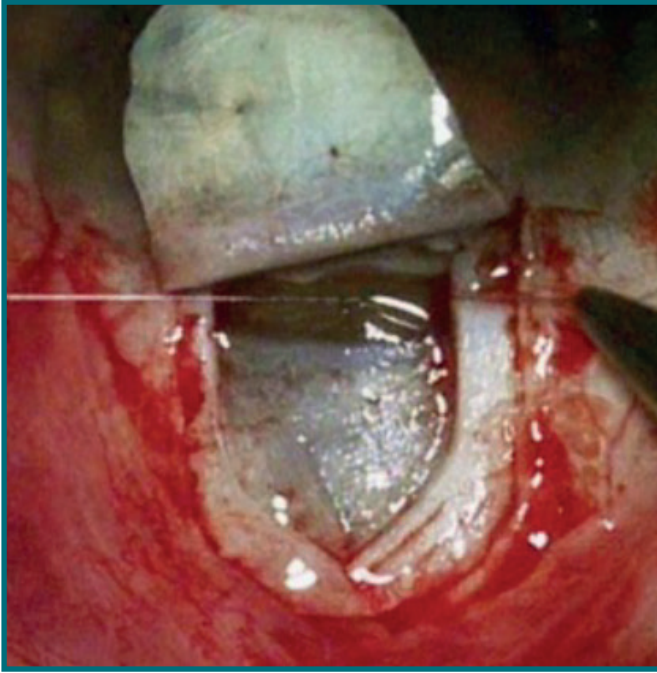


Fig. 12 - Annodatura del filo di prolene



Fig. 13 - Sonda UBM da 80 mHz

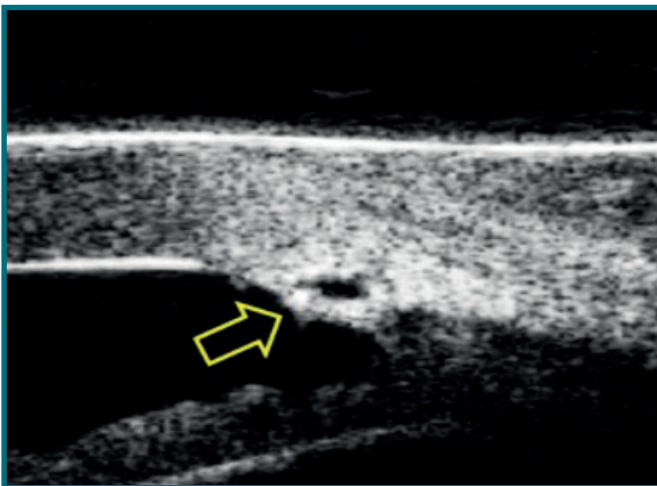


Fig. 14 - Filo di prolene all'interno del canale di Schlemm (freccia)

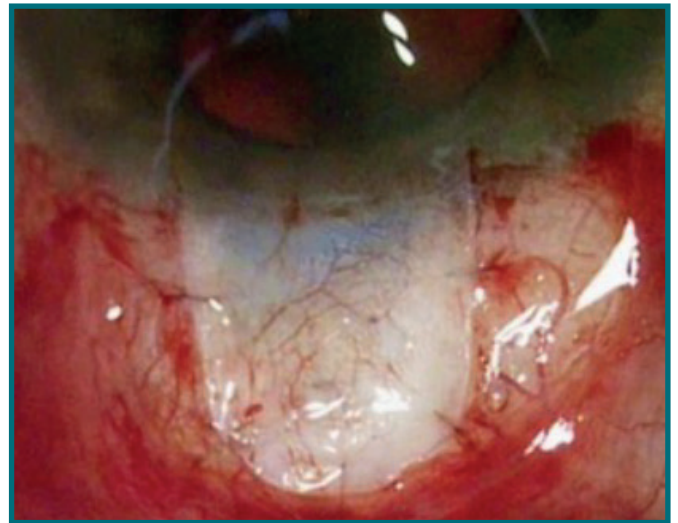


Fig. 15 - Sutura stagna dello sportello sclerale

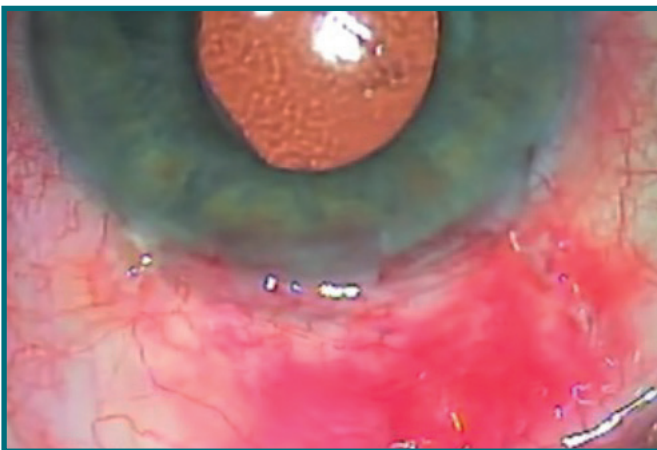


Fig. 16 - Sutura della congiuntiva bulbare

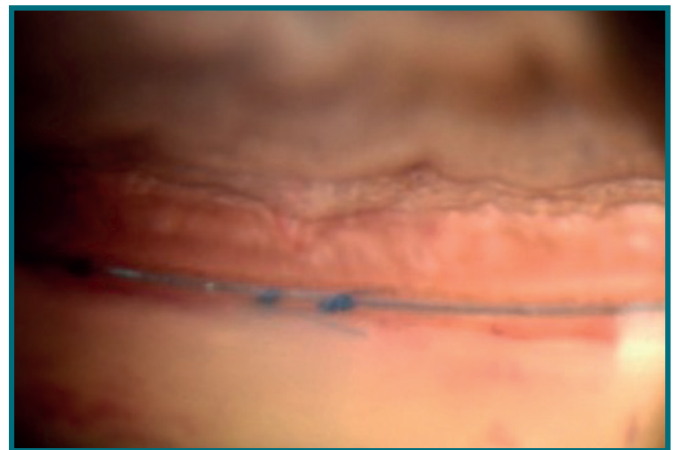
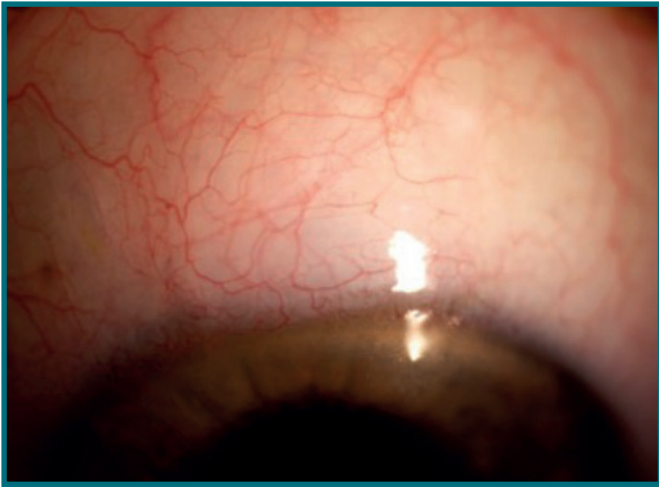


Fig. 17 - Doppio filo di prolene all'interno del canale di Schlemm

vicryl 10-9) e del lembo congiuntivale (Fig. 15 e 16). Il filo di prolene rimane all'interno del canale di Schlemm e può essere visualizzato in gonioscopia anche molti anni dopo l'intervento (Fig. 17), mentre alla lampada a fessura il bulbo appare del tutto normale,



*Fig. 18 - Aspetto del bulbo oculare 6 mesi dopo l'intervento*

senza alcuna bozza filtrante, già 2 o 3 mesi dopo l'operazione (Fig. 18).

### **Risultati**

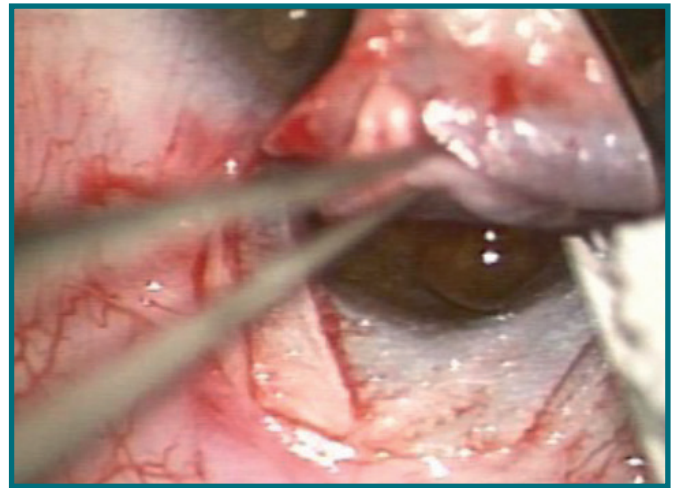
I risultati a medio e a lungo termine sono stati riportati in numerosi studi (3-13) che dimostrano l'eccellente profilo di sicurezza e la buona efficacia della canaloplastica, anche rispetto ad interventi più invasivi, come la trabeculectomia, che consente valori pressori più bassi ed è in grado di contrastare meglio le fluttuazioni della IOP dovute a cambi di postura (14-19), a scapito però di maggiori complicanze e di una peggiore qualità di vita (20,21). La canaloplastica risulta inoltre essere altrettanto o più efficace rispetto alla viscocanalostomia, alla sclerectomia profonda e ad alcune tecniche MIGS (22-25).

Attualmente la mia casistica personale supera i 700 interventi. Si tratta per la maggior parte dei casi di glaucomi primari ad angolo aperto, seguiti dai glaucomi pseudoesfoliativi, giovanili e pigmentari. Riassumendo i risultati dei principali studi e in base alla mia esperienza, possiamo concludere che a 3 anni dall'intervento circa l'80% dei pazienti ha una IOP < 21 mm/Hg, ma la metà necessita di terapia medica. Una IOP ≤ 16 mm/Hg con o senza terapia medica si ottiene in circa 1/3 dei casi. La IOP media si attesta nel lungo termine attorno ai 16-17 mm/Hg. Nel 20% dei casi circa si osserva un rialzo tonometrico, talvolta marcato, dopo alcuni anni di buon compenso, rendendo necessario un reintervento.

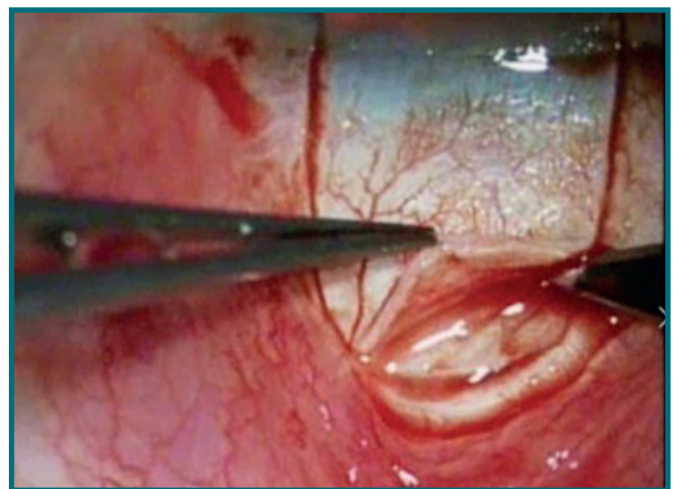
### **Complicanze**

Le complicanze intraoperatorie, piuttosto rare, si osservano soprattutto in fase di apprendimento. Alcune sono identiche a quelle che si riscontrano nel corso di

una sclerectomia profonda, altre invece sono proprie della canaloplastica. Se lo sportello sclerale profondo è troppo superficiale non si avrà percolazione di umor acqueo e sarà impossibile incannulare il canale di Schlemm. In questo caso è necessario scolpire un altro sportello più profondo che apra il canale consentendo l'ingresso della sonda. La rottura della membrana trabeculo-descemetica è la complicanza più temibile, ma può essere in genere gestita senza gravi conseguenze: se la rottura è minima, senza prollasso d'iride, l'intervento può proseguire senza variazioni; stessa cosa in caso di piccolo impegno d'iride, ma in questo caso è necessario eseguire una piccola iridectomia, stando attenti a non allargare la rottura della descemet (Fig. 19 e 20). Se invece si verifica un'apertura completa della finestra con ampio prollasso d'iride, si è quasi sempre costretti a convertire in trabeculectomia, suturando poi bene lo sportello superficiale per evitare un eccessivo ipotono



*Fig. 19 - Piccola rottura della descemet con impegno d'iride*



*Fig. 20 - Iridectomia*

post-operatorio.

Un altro tipo di complicanze è legato all'incannulamento del canale di Schlemm. A volte il catetere entra in un canale collettore, seguendo una falsa via. È sempre possibile accorgersi di questo problema grazie alla luce rossa che indica che la sonda è uscita dal canale (Fig. 21).

Se dopo un secondo tentativo il risultato non cambia, è opportuno tentare l'incannulazione dall'altro lato. Un altro inconveniente, molto raro, è il passaggio della sonda in camera anteriore causata da un'errata incannulazione, con possibile sanguinamento (Fig. 22).

Un problema a volte insormontabile è costituito dalla presenza, non frequente per fortuna, di ostacoli all'interno del canale che impediscono alla sonda di proseguire il suo cammino. Se dopo vari tentativi dai due lati l'ostacolo non può essere superato, conviene dila-

tare con materiale viscoelastico il canale fino al blocco e trasformare l'intervento in una viscocanalostomia. In alcuni casi è invece preferibile optare per una trabeculotomia ab interno, in genere parziale (26). È importante non iniettare troppo viscoelastico in prossimità dello stop per evitare di provocare un distacco della membrana di descemet (Fig. 23 e 24) che, a volte, può anche essere emorragico e richiedere di essere trattato svuotando la sacca attraverso un'incisione intracorneale non perforante intra o post-operatoria (27-32).

Le complicanze post-operatorie sono in genere limitate ad un microipoema (20-30% dei casi) legato all'ipotonico, che indica che c'è una buona comunicazione fra vasi episclerali-vene acquose-canale di Schlemm e camera anteriore ed è quindi un fattore prognostico positivo (33,34). Il passaggio del filo di prolene in camera anteriore (2 casi tra i miei pazienti) non comporta

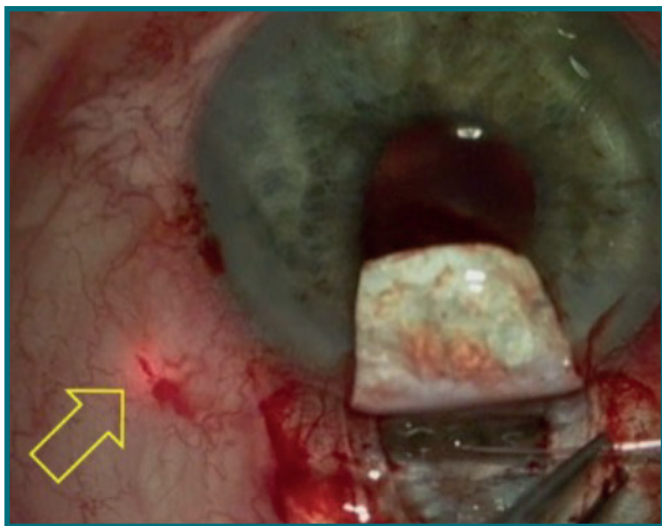


Fig. 21 - Falsa via con sonda in un collettore (freccia)

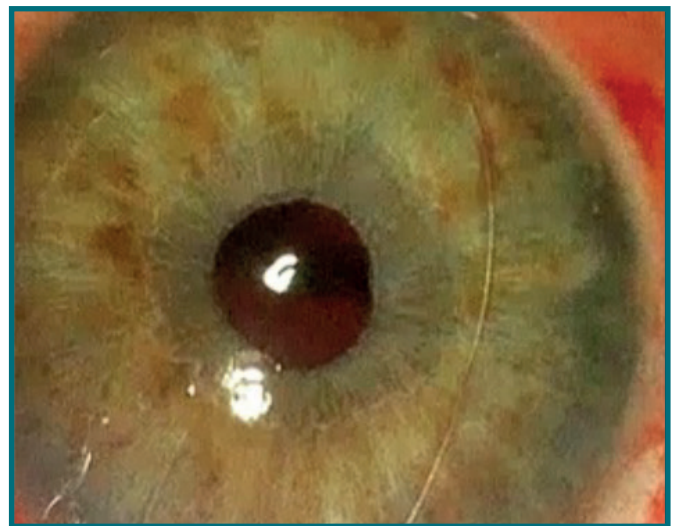


Fig. 22 - Microcatetere in camera anteriore

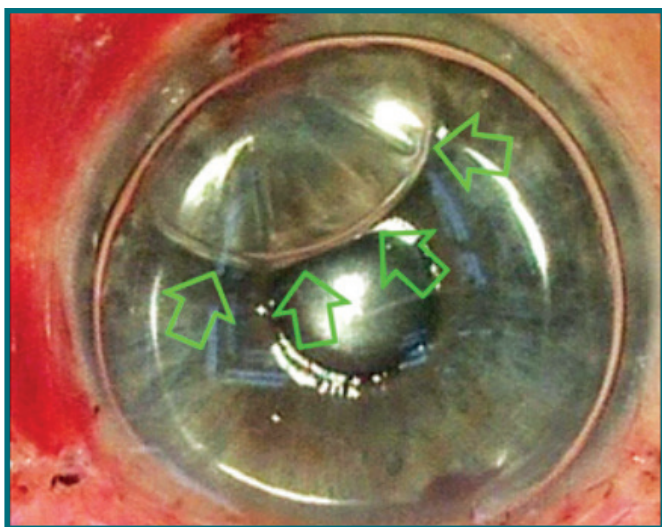


Fig. 23 - Distacco della descemet (freccie)

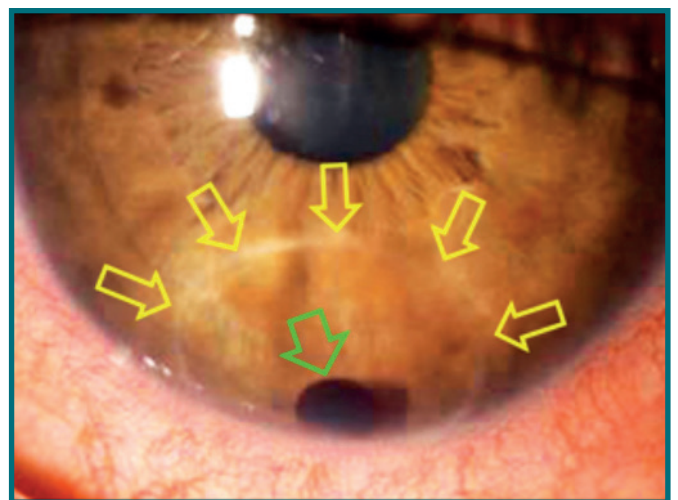


Figura 24 - Distacco della descemet con coagulo ematico all'interno (freccia verde) 7 giorni dopo l'intervento



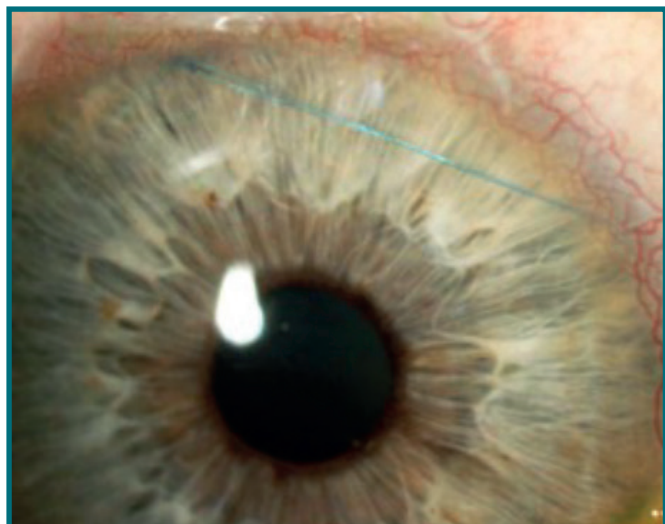


Fig. 25 - Filo di prolene in camera anteriore

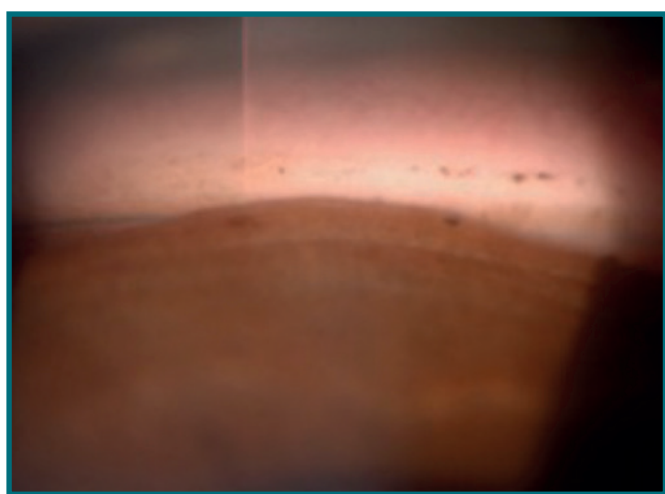


Fig. 26 - Ampia goniosinechia a livello della finestra trabeculo-descemetica

alcun inconveniente e non richiede ulteriori interventi (Fig. 25).

La formazione di una bozza filtrante è molto rara se l'intervento è stato condotto correttamente (35) e va considerata come una complicazione, anche se alcuni autori la ricercano utilizzando addirittura la Mitomicina C intraoperatoria (36,37). Infine, è possibile a volte osservare delle goniosinechie, specie a livello della finestra trabeculo-descemetica, soprattutto se si è avuta una microperforazione intraoperatoria o si è praticata una goniopuntura laser (Fig. 26).

### Indicazioni e controindicazioni

Quando iniziai ad utilizzare la canaloplastica, preso dall'entusiasmo, considerai come candidati all'intervento la maggior parte dei glaucomi ad angolo aperto (primari, pseudoesfoliativi, pigmentari, giovanili, ecc.), senza una selezione troppo stringente. Con l'esperienza

è emerso che una corretta indicazione è la chiave indispensabile per ottenere buoni risultati (38). Sono eccellenti candidati alla canaloplastica soggetti giovani con pressione oculare elevata (sono arrivato ad operare un paziente con 70 di tonno!) e con danno morfo-funzionale non troppo evoluto, con una IOP target tra 15 e 17 mm/Hg. Il glaucoma pigmentario risponde molto bene alla canaloplastica. Un dato molto interessante, emerso recentemente (39), è che il pigmento trabecolare tende a ridursi fino a scomparire del tutto a pochi mesi dall'intervento (Fig. 27 e 28). Ciò è probabilmente determinato dall'aumentato deflusso dell'umore acqueo che contribuisce a "lavare" i granuli di pigmento, portando in alcuni casi ad una vera guarigione della malattia.

Un'ottima indicazione è rappresentata dal glaucoma da cortisone in cui la normalizzazione della pressione è la regola (40). Ho invece delle perplessità riguardo al glaucoma pseudoesfoliativo, inizialmente considerato come un'indicazione per la canaloplastica. Si tratta in genere di pazienti piuttosto anziani con un danno evo-

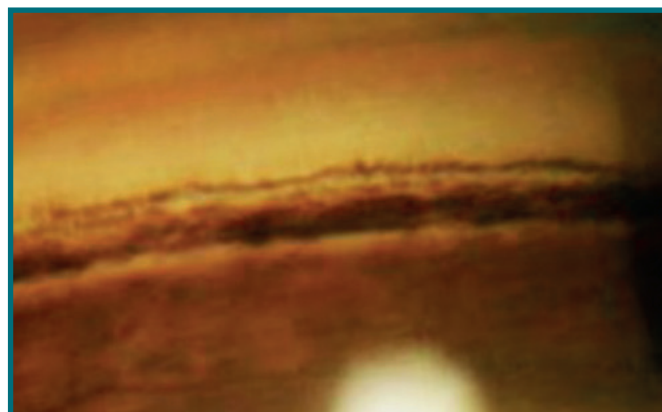


Fig. 27 - Trabecolato farcito di pigmento prima dell'intervento

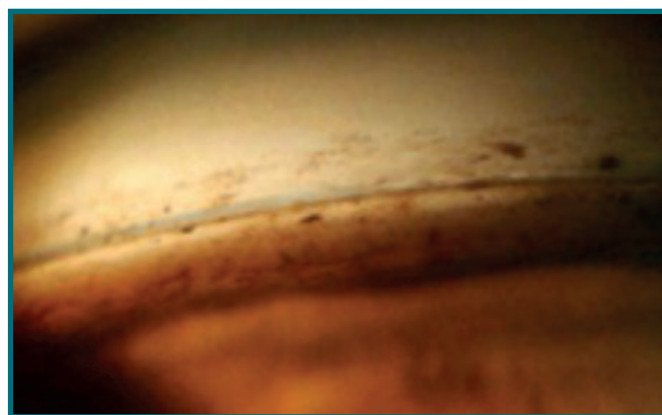


Fig. 28 - Stesso occhio con filo di prolene in sede, 4 mesi dopo l'intervento

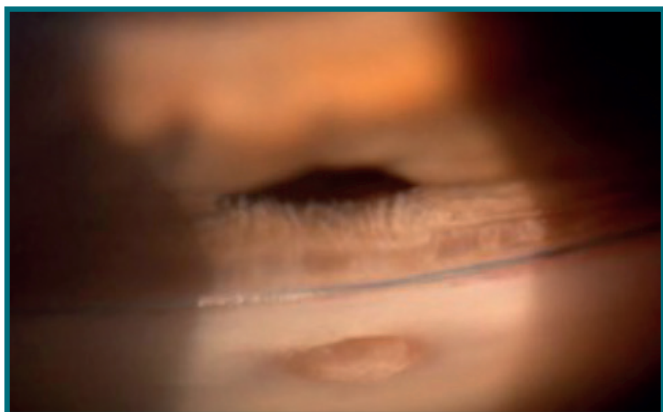


Fig. 29 - Filo di prolene all'interno del canale dopo intervento di "trabeculectomia" anteriorizzata

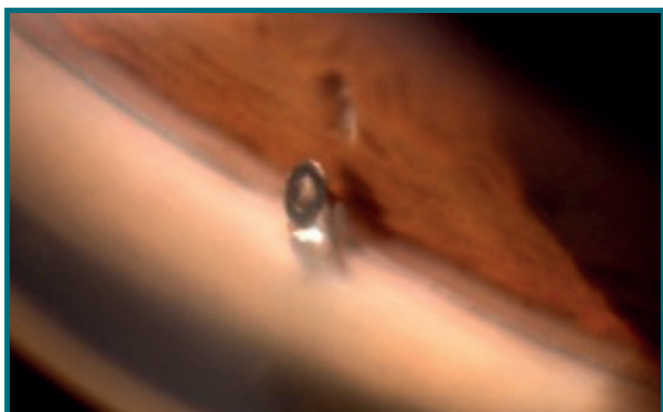


Fig. 30 - Esiti di canaloplastica dopo impianto di ExPRESS inefficace

luto ed un angolo irido-corneale a volte stretto. Anche quando l'intervento sembra funzionare nel medio termine, sempre più spesso mi capita di rioperare occhi in cui la IOP, dopo un lungo periodo di normalizzazione, si scompensa velocemente, arrivando a valori anche molto elevati. Una possibile ipotesi è che il materiale pseudoesfoliativo, continuando a depositarsi a livello del trabecolato, riduca il deflusso di umore acqueo, rendendo inefficace l'intervento, probabilmente anche a causa di una reazione tardiva al filo di prolene che ridurrebbe il lume del canale di Schlemm. Le mie preferenze, in questi pazienti, vanno oggi alla sclerectomia profonda, se l'angolo è sufficientemente aperto.

Un'interessante indicazione, benché certamente di nicchia, è costituita da occhi operati in precedenza di trabeculectomia (in genere utilizzando il punch) con fallimento tardivo, in cui era stata in realtà eseguita una cheratectomia, lasciando intatto il trabecolato e il canale di Schlemm (Fig. 29) (41-43). Stesse considerazioni in caso di impianto di ExPRESS anteriorizzato (Fig. 30). In questi casi il microcatetere non ha difficoltà a passare, con buoni risultati tonometrici post-operatori.

Controindicazioni assolute alla canaloplastica sono i glaucomi ad angolo chiuso, i glaucomi neovascolari e quelli da recessione dell'angolo. In caso di angolo stretto, è possibile effettuare una canaloplastica, associando una iridectomia basale attraverso un taglio transcorneale inverso.

### Vantaggi e limiti

I principali vantaggi della canalostomia sono rappresentati dall'assenza di una bozza filtrante, che rende l'intervento virtualmente esente dai problemi di cicatrizzazione congiuntivale ("bleb independent surgery"), dal suo particolare meccanismo di azione, che sfrutta le vie di scarico fisiologiche, e dalla bassa percentuale di complicanze.

Uno dei principali inconvenienti è la difficoltà di esecuzione: l'intervento infatti richiede particolare attenzione e delicatezza chirurgica, con una curva di apprendimento abbastanza ripida all'inizio. Fortunatamente, in caso di complicanze intraoperatorie (microperforazione e rottura della Descemet in primo luogo) è sempre possibile convertire l'intervento in una trabeculectomia classica, senza particolari problemi (fare attenzione a suturare bene lo sportello sclerale superficiale!), ma tale evenienza è davvero rara. Altri svantaggi sono costituiti dalla necessità di utilizzare strumenti dedicati e abbastanza costosi (microsonde monouso, sorgente di luce laser per l'illuminazione del catetere, ecografo UBM ad alta frequenza, utile in fase di apprendimento, anche se non strettamente indispensabile) e dall'impossibilità di incannulare il canale di Schlemm per tutta la sua circonferenza in una modesta percentuale di casi (5-10%), obbligando ad una modifica del programma operatorio previsto.

### Cosa fare in caso di fallimento

Come tutte le metodiche chirurgiche, anche la canaloplastica ha un suo tasso di fallimento, che, nel lungo termine, si attesta sul 20%. Se il rialzo tonometrico si osserva nelle prime settimane dopo l'intervento, è consigliabile effettuare una goniopuntura YAG laser a livello della finestra trabeculo-descemetica (44). Due o tre spot con una potenza adeguata (3,2-3,8 mJ) sono in genere sufficienti. Se questo non basta, in alcuni casi è possibile tenere sotto controllo la IOP ricorrendo ad una terapia medica più o meno aggressiva, ma in altri è necessario reintervenire (45). Il modo più semplice è eseguire una trabeculectomia o una sclerectomia profonda, riaprendo il vecchio sportello sclerale o scolpendone uno nuovo in un diverso settore. Il filo di prolene può essere lasciato in sede. Un altro intervento interessante è lo stripping del filo di prolene per via interna

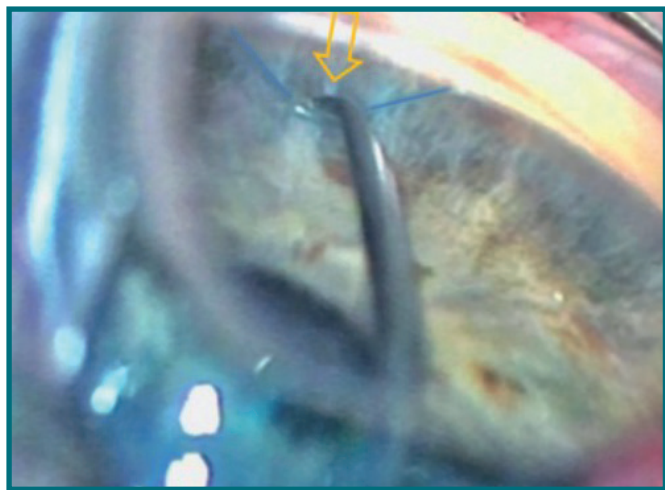


Fig. 31 - Cattura del filo di prolene mediante ago da insulina piegato all'estremità (freccia)

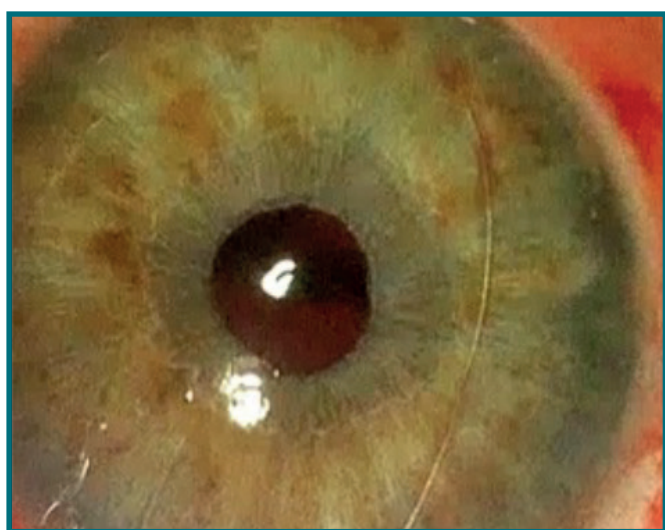


Fig. 32 - Stripping del filo di prolene con trabeculotomia a 360°

(46-48), eseguito sotto controllo gonioscopico con una sottile pinza da vitreo, in modo da ottenere una trabeculotomia ab interno per 360° (Fig. 31 e 32).

Nella mia esperienza questa metodica, abbastanza semplice e veloce, non sempre funziona, per cui negli ultimi tempi la associo ad una trabeculectomia, in modo da poter contare su due differenti meccanismi di azione.

Un'altra possibilità è l'impianto di un tubo di drenaggio con o senza valvola. Altre tecniche meno invasive, tipo impianto di XEN gel o di Preserflo, sono teoricamente possibili, ma non mi risulta vi siano studi in proposito.

### Tecniche similari

Di recente sono state presentate alcune tecniche chirurgiche che si propongono di dilatare il canale di

Schlemm con materiale viscoelastico ad alto peso molecolare per via interna, risparmiando così la congiuntiva bulbare e rientrando quindi nella categoria delle MIGS (49).

La prima è stata la canaloplastica ab interno (ABiC), effettuata con lo stesso iTrack dell'intervento classico, che viene introdotto nel canale dalla camera anteriore sotto controllo gonioscopico (50,51). In questo caso non viene lasciato il filo in sede.

Una tecnica simile, di più recente introduzione, è la viscodilatazione con dispositivo OMNI Surgical System (52,53).

Si tratta di un manipolo che presenta una cannula in acciaio attraverso la quale fuoriesce un microcatetere che viene fatto avanzare nel canale di Schlemm nel quale rilascia del materiale viscoelastico mentre viene represso (Fig. 33 e 34).

È possibile eseguire anche una trabeculotomia ab interno utilizzando lo stesso catetere (Fig. 35 e 36).

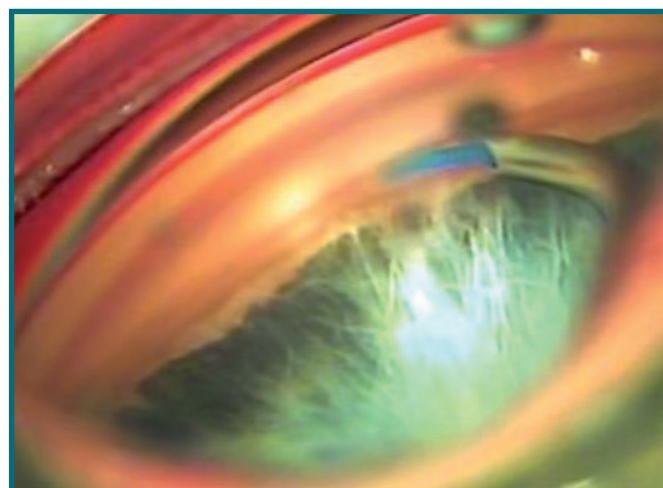


Fig. 33 - Ingresso del microcatetere nel canale

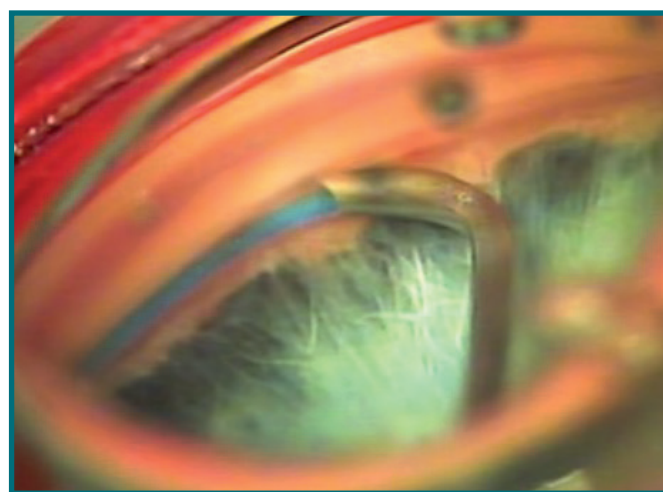


Fig. 34 - Avanzamento del catetere nel canale di Schlemm

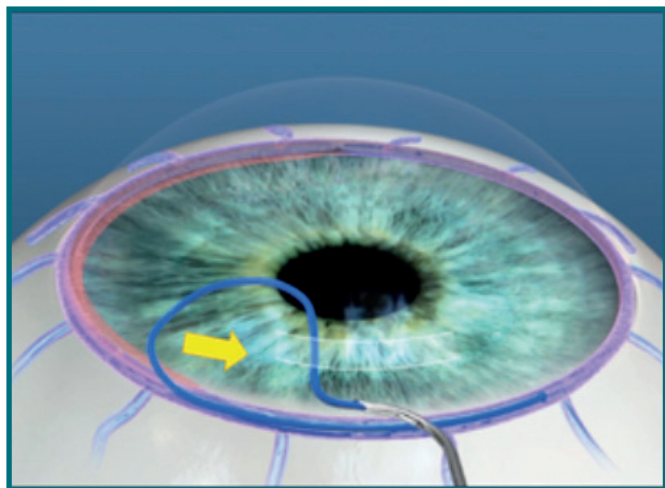


Fig. 35 - Trabeculotomia tramite trazione del microcatetere (figura schematica)

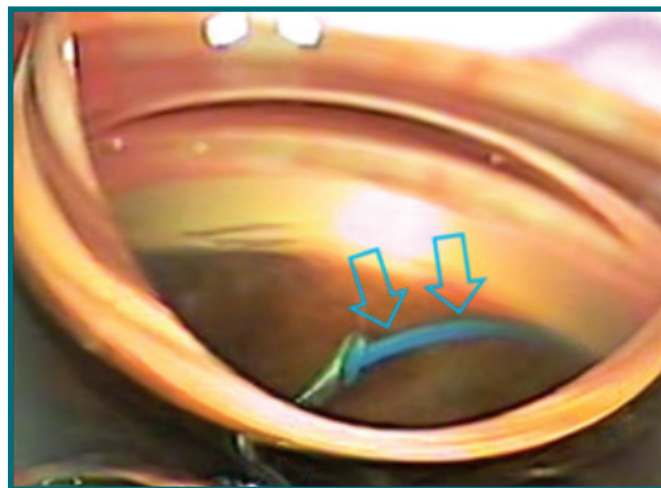


Fig. 36 - Iniziale trabeculotomia ab-interno (immagine intraoperatoria)

### Conclusioni

Alla luce di oltre 13 anni di esperienza, posso affermare che la canaloplastica ab externo resta un intervento molto interessante ed efficace, se si tiene conto di alcune condizioni fondamentali:

- 1) avere una buona esperienza con la sclerectomia profonda, che costituisce la prima parte dell'intervento e presenta le maggiori difficoltà chirurgiche;
- 2) avvicinarsi a questa tecnica difficile con umiltà e pazienza, mettendo in conto anche delusioni ed insuccessi durante la curva di apprendimento;
- 3) rispettare scrupolosamente le indicazioni e le controindicazioni, senza lasciarsi prendere la mano da eccessivi entusiasmi (soprattutto nelle fasi iniziali);
- 4) disporre di un'adeguata casistica di pazienti da operare (almeno di 50-60 all'anno), per evitare una curva di apprendimento troppo lunga e altalenante;
- 5) sapere cosa fare di fronte alle possibili complicanze intraoperatorie e in caso di insuccesso.

È importante però sottolineare che la canaloplastica non può al momento sostituire gli interventi filtranti classici in alcuni tipi di glaucoma (glaucoma ad angolo chiuso, glaucoma post-traumatico, ecc.), specie se il danno è evoluto ed è richiesta una IOP target molto bassa. Potrebbe invece essere considerata come intervento di prima scelta in soggetti giovani con glaucoma ad angolo aperto non avanzato. L'assenza di una bozza filtrante consente inoltre l'impiego di lenti a contatto già un paio di mesi dopo l'operazione.

È opportuno comunque ricordare (e far presente ai pazienti) che in una discreta percentuale di casi è necessario associare un trattamento medico ipotonizzante e che il tasso di fallimento tardivo si aggira sul 20%. ■

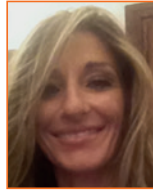
## REFERENCES

- 1) Stegmann R: Visco-canalostomy: a new surgical technique for open angle glaucoma. *Annals De Instituto Barraquer (Spain)* 1995;25:229e32.
- 2) Cameron BFM, Ball S, Kearney J: Circumferential viscodilation of Schlemm's canal with a flexible microcannula during non-penetrating glaucoma surgery. *Digit J Ophthalmol* 2007;12: [Accessed April 2007].
- 3) Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, Korber N, Kearney JR, Shingleton B, Samuelson TW: Canaloplasty: circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm's canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults: interim clinical study analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(7):1217-26. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.03.051.
- 4) Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, Koerber N, Kearney JR, Shingleton BJ, Samuelson TW: Canaloplasty: circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults: two-year interim clinical study results. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(5):814-24. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.01.010.
- 5) Grieshaber MC, Pienaar A, Olivier J, Stegmann R: Canaloplasty for open-angle glaucoma: long term outcome. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1478-82. doi: 10.1136/bjo.2009.163170.
- 6) Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, Koerber N, Kearney JR, Shingleton BJ, et al. Canaloplasty: three-year results of circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a microcatheter to treat open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(4):682-90. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.10.055.
- 7) Grieshaber MC, Fraenkl S, Schoetzau A, Flammer J, Orgül S: Circumferential viscocanalostomy and suture canal distension (canaloplasty) for whites with open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2011;20(5):298-302. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181e3d46e
- 8) Bull H, von Wolff K, Körber N, Tetz M: Three-year canaloplasty outcomes for the treatment of open-angle glaucoma: European study results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(10):1537-45. DOI: 10.1007/s00417-011-1728-3.
- 9) Brusini P: Canaloplasty in open-angle glaucoma surgery: A four-year follow-up. *The Scientific World Journal*, Vol 2014, Art. ID 469609. doi.org/10.1155/2014/469609.
- 10) Brusini P, Caramello G, Benedetti S, Tosoni C: Canaloplasty in open-angle glaucoma. Mid-term results from a multicenter study. *J Glaucoma*, 2016;25:403-407. doi: 10.1097/IJG.000000000000103.
- 11) Cagini C, Peruzzi C, Fiore T, Spadea L, Lippera M, Lippera S: Canaloplasty: current value in the management of glaucoma. *J Ophthalmol.* 2016;1-6:7080475. DOI: 10.1155/2016/7080475.
- 12) Voykov B, Blumenstock G, Leitritz MA, Dimopoulos S, Alnahrawy O: Treatment efficacy and safety of canaloplasty for open-angle glaucoma after 5 years. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(8):768-71. doi: 10.1111/ceo.12549.
- 13) Khaimi MA, Dvorak JD, Ding K: An analysis of 3-year outcomes following canaloplasty for the treatment of open-angle glaucoma. *J Ophthalmol.* 2017;1-7:2904272. doi: 10.1155/2017/2904272.
- 14) Ayyala RS, Chaudhry AL, Okogbaa CB, Zurakowski D: Comparison of surgical outcomes between canaloplasty and trabeculectomy at 12 months' follow-up. *Ophthalmology.* 2011 Dec;118(12):2427-33. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.05.021.
- 15) Matlach J, Dhillon C, Hain J, Schlunck G, Grehn F, Klink T. Trabeculectomy versus canaloplasty (TVC study) in the treatment of patients with open-angle glaucoma: a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(8):753-61. doi: 10.1111/aos.12722.
- 16) Januschowski K, Leers S, Haus A, Szurman P, Seuthe AM, Boden KT: Is trabeculectomy really superior to canaloplasty? *Acta Ophthalmol.* 2016;94(7):e666-e667. doi: 10.1111/aos.13026.
- 17) Lin ZJ, Xu S, Huang SY, Zhang XB, Zhong: Comparison of canaloplasty and trabeculectomy for open angle glaucoma: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2016;18;9(12):1814-9. doi: 10.18240/ijo.2016.12.19.
- 18) Nassri L, Plange N, Lindemann F, Schellhase H, Walter P, Kuerten D: Therapieerfolg von Kanaloplastik und Trabekulektomie durch denselben Operateur mit demselben Erfahrungslevel im Langzeitverlauf. *Ophthalmologe.* 2020;117(10):1025-32. doi: 10.1007/s00347-020-01045-1.
- 19) Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Tosoni C, Brusini P, Centofanti M, Katsanos A, Floriani I, Konstas AG: Effect of trabeculectomy and canaloplasty on intra-ocular pressure modifications after postural changes in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(6):e498-9. doi: 10.1111/aos.12470.
- 20) Klink T, Sauer J, Körber NJ, Grehn F, Much MM, Thederan L, Matlach J, Salgado JP: Quality of life following glaucoma surgery: canaloplasty versus trabeculectomy. *Clin Ophthalmol* 2014;18;9:7-16. doi: 10.2147/OPHT.S72357.
- 21) Vastardis I, Fili S, Perdikakis G, Gatziofufas Z, Kohlhaas M: Estimation of risk-benefit ratio and comparison of post-operative efficacy results between trabeculectomy and canaloplasty. *Eur J Ophthalmol.* 2020;13:1120672120914491. doi: 10.1177/1120672120914491. Online ahead of print.
- 22) Koerber NJ: Canaloplasty in one eye compared with viscocanalostomy in the contralateral eye in patients with bilateral open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2012;21(2):129-34. doi: 10.1097/IJG.0b013e31820277c0.
- 23) Byszewska A, Jünemann A, R kas M: Canaloplasty versus nonpenetrating deep sclerectomy: 2-year results and quality of life assessment. *J Ophthalmol.* 2018;25;2018:2347593. doi: 10.1155/2018/2347593.
- 24) Gabai A, Cimarosti R, Battistella C, Isola M, Lanzetta P: Efficacy and Safety of Trabeculectomy Versus Nonpenetrating Surgeries in Open-angle Glaucoma: A Meta-analysis. *J Glaucoma.* 2019;28(9):823-33. doi: 10.1097/IJG.0000000000001323.
- 25) Gandolfi SA, Ungaro N, Ghirardini S, Tardini MG, Mora P. Comparison of surgical outcomes between canaloplasty and Schlemm's canal scaffold at 24 months' follow-Up. *J Ophthalmol.* 2016;3410469. doi: 10.1155/2016/3410469.
- 26) Alnahrawy O, Blumenstock G, Ziemssen F, Szurman P, Leitritz MA, Dimopoulos S, Voykov B: Exit strategies in canaloplasty: intraoperative

## REFERENCES

- conversion into 180-degree trabeculotomy or 360-degree trabeculotomy in cases of unsuccessful catheterisation of Schlemm's canal: influence of degree of canal cleavage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(5):779-84. doi: 10.1007/s00417-015-2955-9.
- 27) Palmiero PM, Aktas Z, Lee O, Tello C, Sbeity Z: Bilateral Descemet membrane detachment after canaloplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(3):508-11. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.08.039.
- 28) Gismondi M, Brusini P: Intracorneal hematoma after canaloplasty in glaucoma. *Cornea,* 2011;30:718-9. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182000955.
- 29) Jaramillo A, Foreman J, Ayyala RS: Descemet membrane detachment after canaloplasty: incidence and management. *J Glaucoma* 2014;23(6):351-4. doi: 10.1097/IJG.0b013e318279ca7f.
- 30) Brandao LM, Orgul S, Grieshaber MC: Hemorrhagic descemet membrane detachment after classic canaloplasty. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014;231(4):348-50. doi: 10.1055/s-0034-1368273.
- 31) R kas M, Petz K, Wierzbowska J, Byszewska A, Jünemann A: Evacuating a pre-Descemet hematoma through a clear corneal incision during a canaloplasty procedure. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(12):1953-7. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.09.032.
- 32) Rossetti A, Koerber N, Doro D: Intracorneal blood removal six weeks after canaloplasty. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(5):232-4. doi: 10.4103/0301-4738.97076
- 33) Koch JM, Heiligenhaus A, Heinz C: Kanaloplastie und transiente Vorderkammerblutung: ein prognostischer Faktor? *Klin Monbl Augenheilkd.* 2011;228(5):465-7. doi: 10.1055/s-0029-1245486.
- 34) Grieshaber MC, Schoetzau A, Flammer J, Orgül S: Postoperative microhyphema as a positive prognostic indicator in canaloplasty. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(2):151-6. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02293.x.
- 35) Klink T, Panidou E, Kanzow-Terai B, Klink J, Schlunck G, Grehn FJ: Are there filtering blebs after canaloplasty? *J Glaucoma.* 2012;21(2):89-94. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182027905.
- 36) Barnebey HS: Canaloplasty with intraoperative low dosage mitomycin C: a retrospective case series. *J Glaucoma.* 2013;22(3):201-4. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824083fb.
- 37) Elksne E, Mercieca K, Prokosch-Willing V: Canaloplasty with mitomycin C after previous combined cataract surgery and Schlemm's canal microstent implantation. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Mar 11:11206721211000275. doi: 10.1177/11206721211000275. Online ahead of print.
- 38) Riva I, Brusini P, Oddone F, Michelessi M, Weinreb RN, Quaranta L: Canaloplasty in the Treatment of Open-Angle Glaucoma: A Review of Patient Selection and Outcomes. *Adv Ther;* 2019; 3631-43. doi: org/10.1007/s12325-018-0842-6.
- 39) Brusini P, Papa V: Canaloplasty in pigmentary glaucoma: long-term outcomes and proposal of a new hypothesis on its intraocular pressure lowering mechanism. *J Clin Med,* 2020,9,4024; doi:10.3390/jcm9124024.
- 40) Brusini P, Tosoni C, Zeppieri M: Canaloplasty in corticosteroid-induced glaucoma. Preliminary results. *J Clin Med* 2018;7,31. doi: 10.3390/jcm7020031.
- 41) Brusini P, Tosoni C: Canaloplasty after failed trabeculectomy: a possible option. *J Glaucoma,*2014;23:33-4. doi: 10.1097/IJG.0b013e318264cddf.
- 42) Xin C, Chen X, Shi Y, Li M, Wang H, Wang N: One-year interim comparison of canaloplasty in primary open-angle glaucoma following failed filtering surgery with primary canaloplasty. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(12):1692-6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308219.
- 43) Wang H, Xin C, Han Y, Shi Y, Ziaei S, Wang N: Intermediate outcomes of ab externo circumferential trabeculotomy and canaloplasty in POAG patients with prior incisional glaucoma surgery. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):389. doi: 10.1186/s12886-020-01645-0.
- 44) Tam DY, Barnebey HS, Ahmed II: Nd: YAG laser goniopuncture: indications and procedure. *J Glaucoma.* 2013;22(8):620-5. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824d512a.
- 45) Voykov B, Rohrbach JM: Revisionsmöglichkeiten nach Kanaloplastik. *Ophthalmologe.* 2016;113(11):910-3. doi: 10.1007/s00347-016-0314-9.
- 46) Seuthe AM, Januschowski K, Szurman P: Micro-invasive 360-degree suture trabeculotomy after successful canaloplasty - one year results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(1):155-9. doi: 10.1007/s00417-015-3192-y.
- 47) Baumgarten S, Kürten D, Lohmann T, Schellhase H, Plange N, Walter P, Fuest M: Outcomes of 360 suture trabeculotomy after unsuccessful canaloplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(2):387-93. doi: 10.1007/s00417-019-04545-2.
- 48) Wang H, Xin C, Han Y, Shi Y, Ziaei S, Wang N: Intermediate outcomes of ab externo circumferential trabeculotomy and canaloplasty in POAG patients with prior incisional glaucoma surgery. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):389. doi: 10.1186/s12886-020-01645-0.
- 49) Brusini P, Tosoni C: Trattamento chirurgico. Interventi non perforanti: canaloplastica e sue varianti. In: "Trattamento del glaucoma", Relazione Ufficiale SOI 2017, FGE srl Ed, Moasca (AT), pp. 91-4.
- 50) Gallardo MJ: 24-month efficacy of viscodilation of Schlemm's canal and the distal outflow system with iTrack ab-interno canaloplasty for the treatment of primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:1591-9. doi: 10.2147/OPHT.S272506.
- 51) Davids AM, Pahlitzsch M, Boeker A, Winterhalter S, Maier-Wenzel AK, Klamann M: Ab interno canaloplasty (ABiC)-12-month results of a new minimally invasive glaucoma surgery (MIGS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(9):1947-53. doi: 10.1007/s00417-019-04366-3.
- 52) Vold SD, Williamson BK, Hirsch L, Aminlari AE, Cho AS, Nelson C, Dickerson JE Jr: Canaloplasty and Trabeculotomy with the OMNI System in Pseudophakic Patients with Open-Angle Glaucoma: The ROMEO Study. *Ophthalmol Glaucoma.* 2021;4(2):173-181. doi: 10.1016/j.ogla.2020.10.001.
- 53) Hirsch L, Cotliar J, Vold S, Selvadurai D, Campbell AG, Ferreira G, Aminlari A, Cho A, Heersink S, Hochman M, Gallardo M, Williamson B, Phan R, Nelson C, Dickerson JE: Canaloplasty and Trabeculotomy ab interno with the OMNI System Combined with Cataract Surgery in Open-Angle Glaucoma: 12-month Outcomes from the ROMEO Study. *J Cataract Refract Surg.* 2020 Dec 9. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000552. Online ahead of print.

# Emoderivati nelle patologie della superficie oculare



Giovanna Gabbriellini, Francesco Sartini, Martina Menchini

U.O. Oculistica Universitaria Dipartimento Specialità Chirurgiche Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

**Abstract:** Numerosi emoderivati sono stati proposti per il trattamento di patologie della superficie oculare, dal dry-eye moderato severo a quadri di Sindrome di Sjögren e cheratopatia neurotrofica. Gli emoderivati possono essere di natura autologa o allogenica, in formulazione di collirio o gel. Il materiale allogenico può derivare da sangue periferico di donatore o da cordone ombelicale, mentre i componenti piastrinici si distinguono in plasma ricco di piastrine, plasma arricchito con fattori di crescita e lisato piastrinico. Gli emoderivati apportano citochine, fattori di crescita, vitamine, sostanze batteriostatiche e inibitori delle metalloproteinasi, permettendo il recupero dell'omeostasi e della crescita ed integrità delle cellule epiteliali. L'utilizzo di prodotti a varie concentrazioni ha dimostrato un miglioramento della sintomatologia dei pazienti, valutata mediante questionario OSDI e dei parametri infiammatori quali il tear break up time test (BUT), la colorazione mediante fluoresceina e verde di lissamina ed il test di Schirmer. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi clinici per definire le indicazioni, le concentrazioni più efficaci e il profilo di sicurezza dei colliri a base di emoderivati.

**Keywords and abbreviations:** dry eye disease (DED) malattia dell'occhio secco; autologous serum eye drops collirio a base di siero autologo, allogenic serum eye drops collirio a base di siero allogenico, umbilical cord blood drops collirio a base di siero da cordone ombelicale, transforming growth factor beta (TGFβ) fattore di crescita trasformante beta, ocular graft-versus-host disease (oGVHD) malattia del trapianto contro l'ospite, Sjögren syndrome (SS) malattia di Sjögren

## Introduzione

L'utilizzo di emoderivati per il trattamento di patologie della superficie oculare è stato ideato oltre 40 anni fa, somministrando un collirio a base di siero autologo in pazienti con danno chimico corneale.

Fox e colleghi proposero l'utilizzo degli emoderivati per il trattamento della cheratocongiuntivite secca (1, 2).

Negli ultimi anni l'impiego di queste sostanze si è sviluppato ed è incrementato ulteriormente nei quadri severi di danno della superficie oculare, in cui i trattamenti convenzionali non sono sufficienti a ristabilire l'omeostasi di questo delicato sistema. Il razionale del

loro impiego è favorire i processi di riparazione, proliferazione, migrazione e differenziazione delle cellule dell'epitelio corneale e congiuntivale, mediante l'apporto di fattori di crescita, con conseguente protezione dallo stress biomeccanico e da fattori esogeni.

Le indicazioni elettive sono condizioni quali la Sindrome di Sjögren, la Graft-versus-host disease (GVHD) oculare, i difetti epiteliali persistenti (PED), anomalie degli annessi e la cheratite neurotrofica.

La gestione terapeutica dell'occhio secco prevede vari trattamenti a seconda dei fattori eziopatogenetici e della gravità. Il TFOS DEWS II (3) propone un

algoritmo in cui sono presenti quattro steps, in base alla severità del quadro clinico. Nei casi più severi di infiammazione oculare, quando i sostituti lacrimali disponibili in commercio e le terapie convenzionali non sono sufficienti nel migliorare la sintomatologia del paziente, l'oftalmologo dovrebbe orientarsi verso l'utilizzo di emoderivati (3) (4).

Rispetto alla terapia con sostituti lacrimali, gli emoderivati apportano citochine, fattori di crescita, vitamine, sostanze batteriostatiche (lisozima, IgG e fattori del complemento), antinfiammatori naturali (antagonisti del recettore dell'Interleuchina-1) ed inibitori tissutali delle metalloproteinasi, supportando l'omeostasi delle cellule epiteliali, la loro crescita e migrazione, come dimostrato in vitro ed in vivo (5) (6) (7).

Poiché le lacrime originano dal plasma, la loro composizione è piuttosto simile, avendo un pH per lo più sovrapponibile ed essendo privi di conservanti (8).

Le indicazioni per l'utilizzo di emoderivati sono molteplici ed includono il Dry-Eye severo, la sindrome di Sjögren primaria e secondaria, i PED, le erosioni corneali ricorrenti, la GVHD oculare, il danno chimico, la cheratite neurotrofica, la cheratocongiuntivite limbica superiore e l'insufficienza di cellule staminali limbari (8). Gli emoderivati attualmente disponibili sono il siero autologo, il siero allogenico da donatore, il siero da cordone ombelicale (UCS), i derivati piastrinici quali il plasma ricco di piastrine (PRP), il plasma ricco di fattori di crescita (PRGF) ed il lisato piastrinico (PL), sotto forma di collirio o gel.

### Siero Autologo

Le proprietà chimiche del siero autologo sono simili a quelle del film lacrimale, con carboidrati, lipidi ed elettroliti, ma una concentrazione proteica totale più elevata. Tra i componenti troviamo fattori epiteliotropici come il fattore di crescita epidermico (EGF), che favorisce la proliferazione e la migrazione delle cellule epiteliali, e il fattore di crescita trasformante beta

(TGF- $\beta$ ), che modula la crescita delle cellule epiteliali. Altri componenti importanti del siero autologo sono la fibronectina, la vitamina A e numerose chemochine. In particolar modo la vitamina A copre un ruolo di rilievo, in quanto un suo deficit provoca cheratomalacia, con perdita di globet cells, cheratinizzazione e metaplasia squamosa delle membrane mucose, mentre la sua presenza può migliorare la sintomatologia in quadri di dry-eye severo e sindrome di Steven-Johnson (9).

Avendo il TGF- $\beta$  una concentrazione più elevata nel siero, alcuni oculisti prediligono l'utilizzo di una diluizione del collirio al 20%, che permette di ottenere valori di TGF- $\beta$  più vicini a quelli del film lacrimale, prevenendo un eventuale ritardo della riparazione corneale e fibrosi stromale (10).

D'altro canto, la diluizione eccessiva può limitarne l'efficacia clinica. Variando la concentrazione del collirio dal 50 al 100%, è stato osservato che difetti epiteliali persistenti e casi di secchezza oculare severa rispondono in maniera ottimale a concentrazioni più elevate senza effetti avversi, con miglioramento della sintomatologia, del questionario OSDI e della captazione corneale, ma non del Tear film breakup time (TBUT) e del test di Schirmer (11). Un solo studio ha confrontato l'efficacia nella sindrome di Sjögren primaria e secondaria, riportando una maggiore efficacia del siero autologo nei pazienti con la forma primaria (12).

La produzione del siero differisce tra i vari laboratori, mancando un consenso unanime sulla migliore formulazione e diluizione. Infatti, pur rispettando dei criteri appositi, la preparazione non è scevra dal rischio di contaminazione, comportando un aumentato rischio di infezione in pazienti che hanno una superficie oculare già danneggiata. La procedura si basa sull'esecuzione di un prelievo ematico e successiva centrifugazione del campione con raccolta del supernatante e sua diluizione con soluzione salina bilanciata o isotonica. Il prodotto finale può essere conservato fino a 3 mesi a



Fig. 1 - Paziente affetto da Graft Versus host disease (GVHD) oculare cronica in trattamento con siero autologo collirio



-20°C oppure 2 settimane a 4°, in luogo fresco e poco illuminato per prevenire la degradazione della vitamina A. Generalmente il prodotto finale è privo di conservanti prevenendo fenomeni di tossicità epiteliale e sono poche le complicanze descritte in letteratura riguardanti il suo utilizzo: depositi di immunoglobuline nello stroma corneale in un paziente trattato per PED e limbite in un paziente trattato per cheratoconiuntivite atopica (13) (14).

La posologia varia dalle 2 alle 12 volte al giorno, associandolo ai sostituti lacrimali in caso di un numero ridotto di instillazioni per garantire la protezione della superficie oculare (15) (16). Non esistono infatti delle linee guida riguardo la frequenza e la durata del trattamento (Fig. 1).

### **Siero Allogenico**

L'utilizzo di materiale allogenico trova indicazione laddove sussistano condizioni che rendono difficoltoso il prelievo del campione ematico, soggetti con età inferiore a 16 anni, necessità di un trattamento urgente e in presenza di comorbidità, quali l'insufficienza renale cronica, l'artrite reumatoide o discrasie ematiche, in cui è presente un'elevata concentrazione di citochine infiammatorie nel siero che potrebbero danneggiare ulteriormente la superficie oculare (17).

Il campione può essere prelevato da una vena periferica o dalla vena del cordone ombelicale e deve essere sottoposto ad un cross-match per valutare la compatibilità tra gruppi sanguigni AB0.

Questo rimane un aspetto controverso, in quanto il siero contiene alti livelli di antigeni AB0, che possono scatenare una risposta infiammatoria mediata da immunocomplessi, anche se in letteratura non sono state riportate reazioni avverse in assenza di tale controllo (17) (18). È necessario uno screening microbiologico per escludere infezioni da HCV, HBV, HIV, sifilide, toxoplasmosi, CMV ed un consenso informato da parte del paziente (17).

I dati di letteratura sono favorevoli al suo utilizzo in pazienti affetti da GVHD oculare cronica, in cui sono stati riportati un miglioramento dei sintomi, dell'osmolarità lacrimale, della colorazione corneale e del TBUT dopo 2 settimane di trattamento con collirio diluito al 20% (19).

Inoltre, è stato descritto un miglioramento dell'innervazione a livello del plesso nervoso sub-basale rilevato alla microscopia confocale, sia con l'utilizzo di siero allogenico che di siero da cordone ombelicale (20).

### **Siero allogenico da cordone ombelicale (UCBS)**

L'UCBS viene prelevato dalla vena ombelicale, previo

consenso della paziente, dopo il parto vaginale o cesareo e, lasciato coagulare 2 ore a temperatura ambiente, viene centrifugato per 15 minuti. Il siero viene quindi isolato in condizioni sterili e titolato con soluzione isotonica fino ad ottenere una concentrazione del 20%. Anche in questo caso è necessario uno screening microbiologico (20).

Rispetto agli altri emoderivati, l'UCBS ha una maggiore concentrazione di fattori di crescita quali l'EGF, il TGF- $\beta$ , il Nerve growth factor (NGF) e il Vascular endothelial growth factor (VEGF), anche se sono inferiori i livelli di Insuline-like growth factor (IGF-1) e vitamina A, soprattutto se il campione è stato prelevato da donne giovani (<30 anni), pertanto tali soggetti sono ideali da cui fare il prelievo (20).

Questo prodotto trova indicazione non solo nel dry-eye severo e nei PED, ma anche nella GVHD oculare, nelle causticazioni, nella gestione a seguito di cheratoplastica perforante, post chirurgia refrattiva e nella cheratite neurotrofica (21). È stato riportato un miglioramento in casi di PED refrattari al trattamento standard, con rapida guarigione e assenza di recidive fino a tre mesi dopo il trattamento, oltre ad un maggiore incremento di goblet cells rispetto al trattamento con siero autologo in pazienti con sindrome di Sjögren (21).

In particolare, i risultati più soddisfacenti si sono avuti in pazienti con danno chimico, in cui si è completata la riepitelizzazione in circa tre settimane, con un minimo haze corneale rispetto al trattamento con siero autologo e innesto di membrana amniotica (22, 23).

Un solo trial clinico randomizzato ha riportato la superiorità dell'UCBS rispetto al siero autologo nel trattamento dei pazienti con sindrome di Sjögren, dimostrando un miglioramento della sintomatologia e del danno corneale (21). Tuttavia, a causa della maggior complessità del prelievo, l'utilizzo dell'UCBS potrebbe essere indicato solo nei casi più severi di dry-eye associati ad una sintomatologia non tollerabile dal paziente e refrattario al trattamento con altri emoderivati (24).

### **Derivati Piastrinici**

Le preparazioni a base di piastrine sono estremamente versatili e trovano implicazione in varie branche della medicina, dalla rigenerativa a quella ricostruttiva ed ortopedica, in quanto favoriscono la riparazione tissutale attraverso vari fattori bioattivi come il platelet-derived growth factor (PDGF), il TGF- $\beta$  ed il fattore piastrinico IV contenuti nei granuli a (25).

Sono state recentemente introdotte varie preparazioni quali il plasma arricchito di piastrine (PRP), il plasma ricco di fattori di crescita (PRGF) ed il lisato piastrinico, sotto forma di collirio o gel, autologo e più recente-

mente allogenic.

Le tecniche di preparazione descritte in letteratura sono molteplici, ma generalmente si basano sull'aggiunta di una sostanza anticoagulante al campione ematico, che viene sottoposto successivamente a centrifugazione. Questo passaggio permette di ottenere il supernatante, ovvero il plasma contenente molteplici fattori di crescita.

- Il PRP, prodotto mediante due fasi di centrifugazione, stimola il rilascio del PDGF e del TGF beta, i principali fattori di crescita coinvolti nella riparazione tissutale (8)
- Il PRGF, prodotto mediante un particolare sistema di centrifugazione e di incubazione, volti ad eliminare frazioni del complemento e fattori immunologici per ottenere il cosiddetto "immunosafe PRGF" (26)
- Il lisato piastrinico contenente fattori di crescita liberati dalle piastrine per stimolazione della trombina, a seguito di centrifugazione, congelamento e scongelamento.

Il PRP sembra contenere una maggiore concentrazione di fattori di crescita e molecole di adesione in quanto le piastrine vengono concentrate in un piccolo volume di plasma. Rispetto al solo trattamento con sostituti lacrimali nel dry-eye iposecretivo è stata riportata una maggiore riduzione del punteggio OSDI e, quindi, un miglior controllo della sintomatologia, in particolare nelle prime due settimane di trattamento. Questo sembra essere dovuto al fatto che il PRP è più efficace nei primi giorni di somministrazione per la maggiore stabilità delle piastrine e dei fattori di crescita, che successivamente risentono di fattori esogeni tra cui la modalità di conservazione (27). Inoltre, nelle forme

iposecretive sembra migliorare la produzione lacrimale misurata mediante il test di Schirmer, probabilmente per la maggiore capacità rigenerativa del PRP rispetto al siero autologo ed al suo effetto sulle cellule acinari della ghiandola lacrimale (27).

Infine, nelle forme iposecretive, il trattamento con PRP sembra ridurre l'osmolarità lacrimale in modo maggiore rispetto al siero autologo, pur essendo un prodotto iperosmolare; questo può essere dovuto alla capacità rigenerativa del PRP al di sopra dell'epitelio corneale, riducendo i fattori pro-infiammatori e ristabilendo l'omeostasi (27).

Tuttavia, questi parametri sembrano migliorare in maniera più significativa nei soggetti che hanno un maggiore danno al baseline e, quindi, l'utilizzo del PRP potrebbe essere indicato nei casi più severi di dry-eye (Tabella 1).

### Indicazioni e prospettive future

Le principali indicazioni all'utilizzo degli emoderivati sono:

- Sindrome di Sjögren primaria o secondaria
- Dry-Eye moderato-severo (GVHD oculare, causticazioni, sindrome di Steven-Johnson, pemfigoide)
- Cheratite neurotrofica (congenita, neuropatia diabetica, herpes zoster ophthalmicus, post neurochirurgia, tumori del V nervo cranico)
- Difetti epiteliali persistenti o ricorrenti
- Cheratiti
- Difetti epiteliali persistenti
- Condizioni cliniche refrattarie al precedente trattamento basato su sostituti lacrimali, lenti a contatto terapeutiche, steroidi topici e ciclosporina

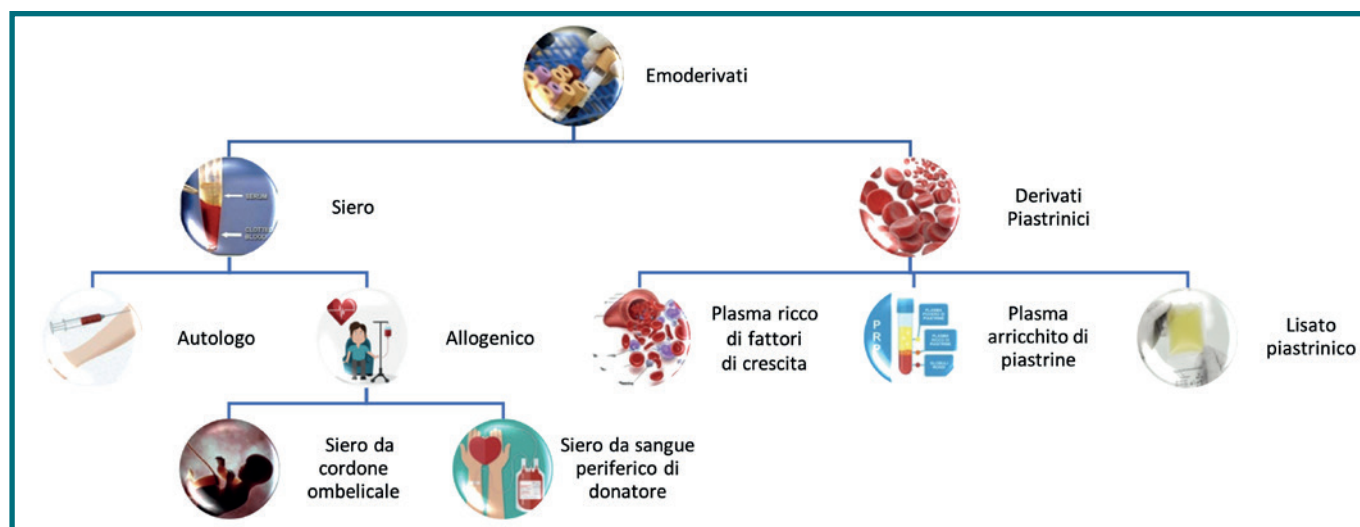


Tabella 1 - Classificazione degli emoderivati utilizzati nel trattamento di patologie della superficie oculare



Fig. 2 - Paziente con pregressa sindrome di Stevens-Johnson trattato con collirio a base di siero autologo e portatore di lente a contatto terapeutica

La preparazione prevede centrifugazione, filtrazione e congelamento, tutte procedure che possono influenzare il risultato finale in termini di composizione (28).

La scarsa conoscenza di questi materiali e quindi, il loro scarso utilizzo, è dovuta alla necessità di coinvolgere il paziente per la preparazione, la possibilità di contaminazione, i costi elevati e l'assenza di un protocollo standard per il loro utilizzo (28).

Inoltre, non sono riportate indicazioni sull'utilizzo di un prodotto piuttosto che un altro nelle varie patologie. Il principale vantaggio del siero autologo risiede nella possibilità di non eseguire lo screening microbiologico e la valutazione della compatibilità antigenica. D'altro canto, il materiale allogeno è preferibile in circostanze in cui non è possibile il prelievo dal paziente, è necessario un trattamento urgente, oppure il paziente assume farmaci epiteliotossici che potrebbero concentrarsi nel siero e danneggiare ulteriormente la superficie oculare. Inoltre, esistendo una variabilità interindividuale nelle concentrazioni di fattori di crescita, a causa di fattori genetici, clinici e farmacologici, la raccolta di campioni da donatori multipli permetterebbe di ottenere dei prodotti con concentrazioni standardizzabili ed ottimali per il trattamento (29).

I derivati piastrinici potrebbero invece essere vantaggiosi nelle forme iposecretive; tuttavia, sono necessari ulteriori studi clinici per chiarire tale aspetto.

Ad oggi, non esistono linee guida su quale sia la frequenza e la durata più appropriata di trattamento con questi prodotti. Recentemente il Royal College of Ophthalmologists ha indicato due possibili protocolli di trattamento:

- a) interruzione del trattamento a seguito di guarigione in pazienti con difetti epiteliali persistenti e reintroduzione in caso di recidiva;
- b) interruzione del trattamento dopo un anno di terapia per valutare l'eventuale remissione e reintroduzione in maniera illimitata in caso di recidiva (4).

Tuttavia, permangono ancora dubbi ed incertezze riguardo la sicurezza di questi prodotti nel lungo periodo, soprattutto in soggetti con patologie autoimmuni o immunodepressi, in cui gli effetti negativi come la deposizione di immunocomplessi nella cornea e nella congiuntiva potrebbero sostenere un'inflammazione incontrollata.

Inoltre, l'eventuale utilizzo di emoderivati di origine autologa in pazienti che assumono terapie sistemiche

## TABELLA 2 - LE PROBLEMATICHE ANCORA IRRISOLTE NELL'UTILIZZO DI EMODERIVATI NEL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE DELLA SUPERFICIE OCULARE

Who is the patient?	A quale tipologia di paziente è destinato il trattamento?
Why is a blood-based treatment needed?	Perché è necessario un trattamento con emoderivati?
When is it appropriate?	Quando è appropriato il loro utilizzo?
Where are products dispensed?	Dove sono erogati?
What is the product of choice?	Qual è il prodotto indicato?
How is the product standardized?	Com'è standardizzato il prodotto?
How is the treatment used in terms of posology, treatment duration, and number of cycles?	Quali sono la posologia del prodotto, la durata del trattamento e il numero di cicli?

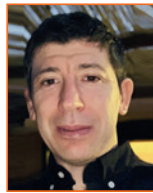
potrebbe avere delle ripercussioni in senso positivo o negativo sulla superficie oculare, essendo sconosciute le effettive concentrazioni di tali farmaci negli emoderivati. Un gruppo di studiosi ha recentemente riassunto le problematiche legate all'utilizzo degli emoderivati, con sei domande denominate 5 W e 2 H (26) (Tabella 2).

In conclusione, sono quindi necessari ulteriori studi clinici, possibilmente randomizzati in doppio cieco al fine di rispondere ad ognuna di queste domande, per poter ottenere un protocollo standardizzato per l'utilizzo di emoderivati nella pratica clinica, migliorando la gestione di questi pazienti. ■

## REFERENCES

1. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):459-61.
2. Ralph RA, Doane MG, Dohman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol.* 1975;93(10):1039-43.
3. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-83.
4. Rauz S, Koay SY, Foot B, Kaye SB, Figueiredo F, Burdon MA, et al. The Royal College of Ophthalmologists guidelines on serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: executive summary. *Eye (Lond).* 2018;32(1):44-8.
5. Tsubota K, Higuchi A. Serum application for the treatment of ocular surface disorders. *Int Ophthalmol Clin.* 2000;40(4):113-22.
6. Huang CJ, Sun YC, Christopher K, Pai AS, Lu CJ, Hu FR, et al. Comparison of corneal epitheliotropic capacities among human platelet lysates and other blood derivatives. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171008.
7. Tahmaz V, Gehlsen U, Sauerbier L, Holtick U, Engel L, Radojska S, et al. Treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease using 100% autologous serum eye drops from a sealed manufacturing system: a retrospective cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(3):322-6.
8. Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Kasper K, et al. Corneal epitheliotropic capacity of three different blood-derived preparations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(6):2438-44.
9. Higuchi A. Autologous Serum and Serum Components. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(14):DES121-DES9.
10. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD009327.
11. Cho YK, Huang W, Kim GY, Lim BS. Comparison of autologous serum eye drops with different diluents. *Curr Eye Res.* 2013;38(1):9-17.
12. Hwang J, Chung SH, Jeon S, Kwok SK, Park SH, Kim MS. Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjogren syndrome. *Cornea.* 2014;33(7):663-7.
13. McDonnell PJ, Schanzlin DJ, Rao NA. Immunoglobulin deposition in the cornea after application of autologous serum. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(10):1423-5.
14. Welder JD, Bakhtiari P, Djalilian AR. Limbitis secondary to autologous serum eye drops in a patient with atopic keratoconjunctivitis. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2011;2011:576521.
15. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19(1):113-29.
16. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology.* 1999;106(10):1984-9.
17. Badami KG, McKellar M. Allogeneic serum eye drops: time these became the norm? *Br J Ophthalmol.* 2012;96(8):1151-2.
18. Pleyer U, Schlickeiser S. The taming of the shrew? The immunology of corneal transplantation. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(5):488-97.
19. Na KS, Kim MS. Allogeneic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(5):479-83.
20. Versura P, Buzzi M, Giannaccare G, Terzi A, Fresina M, Velati C, et al. Targeting growth factor supply in keratopathy treatment: comparison between maternal peripheral blood and cord blood as sources for the preparation of topical eye drops. *Blood Transfus.* 2016;14(2):145-51.
21. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):86-92.
22. Sharma N, Goel M, Velpandian T, Titiyal JS, Tandon R, Vajpayee RB. Evaluation of umbilical cord serum therapy in acute ocular chemical burns. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(2):1087-92.
23. Sharma N, Lathi SS, Sehra SV, Agarwal T, Sinha R, Titiyal JS, et al. Comparison of umbilical cord serum and amniotic membrane transplantation in acute ocular chemical burns. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(5):669-73.
24. Campos E, Versura P, Buzzi M, Fontana L, Giannaccare G, Pellegrini M, et al. Blood derived treatment from two allogeneic sources for severe dry eye associated to keratopathy: a multicentre randomised cross over clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(8):1142-7.
25. Nurden AT. The biology of the platelet with special reference to inflammation, wound healing and immunity. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23:726-51.
26. Bernabei F, Roda M, Buzzi M, Pellegrini M, Giannaccare G, Versura P. Blood-Based Treatments for Severe Dry Eye Disease: The Need of a Consensus. *J Clin Med.* 2019;8(9).
27. Garcia-Conca V, Abad-Collado M, Hueso-Abancens JR, Mengual-Verdu E, Pinero DP, Aguirre-Balsalobre F, et al. Efficacy and safety of treatment of hyposecretory dry eye with platelet-rich plasma. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(2):e170-e8.
28. Jeng BH. Use of autologous serum in the treatment of ocular surface disorders. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(12):1610-2.
29. Giannaccare G, Carnevali A, Senni C, Logozzo L, Scordia V. Umbilical Cord Blood and Serum for the Treatment of Ocular Diseases: A Comprehensive Review. *Ophthalmol Ther.* 2020;9(2):235-48.

# Foro maculare a tutto spessore secondario ad edema maculare post occlusione della vena centrale della retina: Case Report



Pierpaolo Patteri<sup>1</sup>, Pierangelo Pintore<sup>1</sup>, Pierpaolo Pintore<sup>2</sup>, Giulia Pintore<sup>3</sup>, Giuseppina Casu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dirigente medico U.O Oculistica Alghero - <sup>2</sup> Medico Oftalmologo libero professionista, Alghero - <sup>3</sup> Specialista in formazione in Oftalmologia, Università degli Studi di Sassari

**Abstract:** L'occlusione della vena centrale della retina è una patologia in grado di comportare un severo deterioramento della funzione visiva. Si tratta di una affezione frequente, la cui prevalenza (intesa come il numero di persone affette rispetto ad una data popolazione) è pari a circa 5,2 casi ogni 1000 abitanti senza preferenza di sesso. Se ne riconoscono due forme principali: l'occlusione venosa centrale ischemica e quella non ischemica [1]. In entrambe si riscontra un danno funzionale, generalmente dovuto all'edema maculare associato ad alterazioni strutturali a carico dei fotorecettori, a cui si può aggiungere l'edema del nervo ottico capace di provocare sofferenza ischemica dello stesso. I fattori di rischio sono: ipertensione arteriosa, dislipidemia, patologie cardio-vascolari, diabete mellito, iperviscosità ematica, patologie trombo-emboliche e glaucoma [1][2].

Il Case Report che presentiamo studia l'evoluzione clinica di una paziente di 51 anni affetta nell'occhio destro da occlusione della vena centrale della retina (OVCR) di tipo ischemico associata ad edema maculare, che si è successivamente complicato con la formazione di un foro maculare a tutto spessore. È stato proposto il trattamento con iniezioni intravitreali di Ranibizumab.

**Keywords:** Foro maculare, occlusione della vena centrale della retina, iniezione intravitreale di Ranibizumab, edema maculare cistoide.

**Abbreviazioni:** OVCR (occlusione della vena centrale della retina), IVT-Ranibizumab (terapia con iniezioni intravitreali di Ranibizumab), FAG (fluorangiografia), OCT (tomografia a coerenza ottica), Doppler TSA (doppler dei tronchi sovra-aortici).

**P**rima di descrivere il Case Report, riteniamo utile rivedere alcuni concetti generali riguardanti l'OVCR iniziando dalla sua etiopatogenesi.

Importanti conoscenze si devono alle ricerche anatomicopatologiche svolte da Green ed i suoi collaboratori che hanno studiato occhi enucleati a distanza di 6-10 ore dall'OVCR. È stato evidenziato che la sede più frequente dell'occlusione in corso di OVCR è la lamina cribrosa (Fig. 1), dove l'arteria e la vena centrale retinica decorrono parallelamente fra loro condividendo la tonaca avventizia.

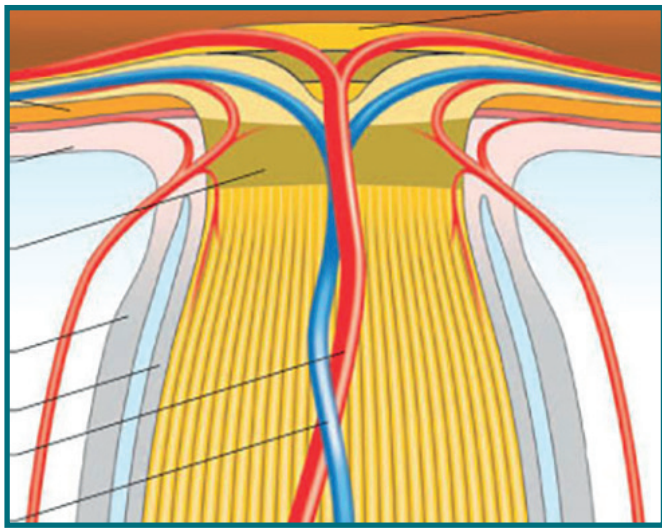


Fig. 1 - Lamina Cribrosa

Ne consegue che l'ispessimento e le alterazioni della parete arteriosa tipicamente secondarie a ipertensione arteriosa, si riflettono sulla parete venosa che, a causa della minor pressione idrostatica che la caratterizza e per l'assenza di una tonaca muscolare, si comprime facilmente durante il suo decorso attraverso la lamina cribrosa. Conseguentemente a questi fenomeni compressivi compaiono scompensi reologici a carico del flusso venoso che diviene sempre più turbolento generando ristagno ematico, a sua volta responsabile di alterazioni della parete vascolare con successiva induzione della formazione di trombi intravasali responsabili in ultima analisi dell'occlusione della vena centrale della retina [2].

**Iperensione art → Arteria comprime la vena  
⇒ TROMBOSI INTRAVASALE ←**

Lo step successivo vede la genesi dell'edema maculare cistoide. Quest'ultimo è definito come un ispessimento retinico dovuto all'accumulo di fluido e proteine pla-

smatiche rilasciate dai capillari retinici situati a livello della regione maculare. In corso di OVCR, l'aumento della pressione idrostatica vascolare a monte dell'occlusione determinando (secondo la legge di Starling) una trasudazione plasmatica a livello retinico. Tale meccanismo comporta un danno a carico delle cellule endoteliali, le quali, sottoposte ad uno stress infiammatorio, inducono upregolazione del VEGF e dell'interleuchina 6 (IL-6), a loro volta responsabili della chemiotassi di linfociti e macrofagi. Tali cellule così reclutate, tramite la molecola di adesione intracellulare 1 (ICAM-1) aderiscono all'endotelio amplificandone il danno cellulare e potendo così migrare verso la superficie retinica. Ulteriori citochine pro-infiammatorie concorrono al danno vascolare e retinico, quali l'interleuchina 1 (IL-1), il fattore di necrosi tumorale alpha (TNF  $\alpha$ ) ed il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), tutti responsabili a loro volta dell'amplificazione della cascata infiammatoria attraverso la chemiotassi di altre cellule infiammatorie, e soprattutto tramite l'aumento della permeabilità vasale dovuto a fenomeni di fosforilazione e riarrangiamento della struttura quaternaria delle tight junctions delle cellule endoteliali. Ne consegue un'alterazione della barriera emato-retinica, a cui fa seguito la trasudazione di plasma dai vasi intraretinici che va ad accumularsi in sede maculare [3].

Anche la ridotta tensione di ossigeno tissutale, conseguente alla stasi ematica, gioca un ruolo cruciale nella comparsa dell'edema maculare, in aggiunta al fatto che è responsabile della neovascolarizzazione retinica e/o iridea.

Il caso clinico che presentiamo riguarda una paziente

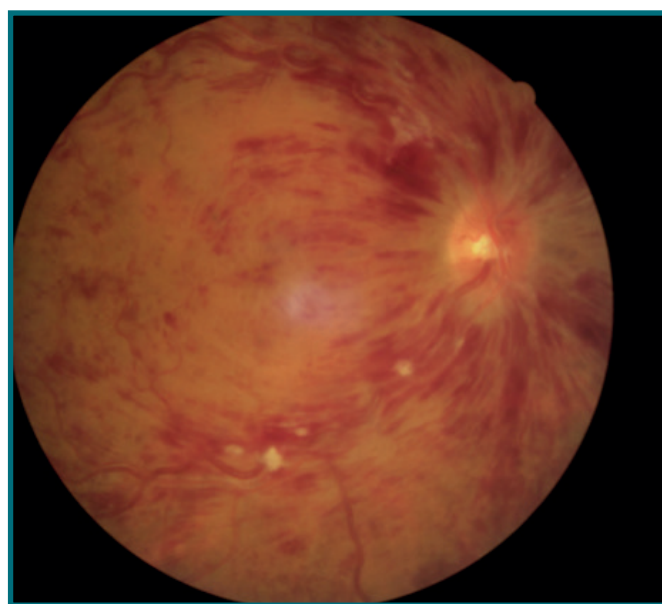


Fig. 2 - Caso clinico



Fig. 3



Fig. 4

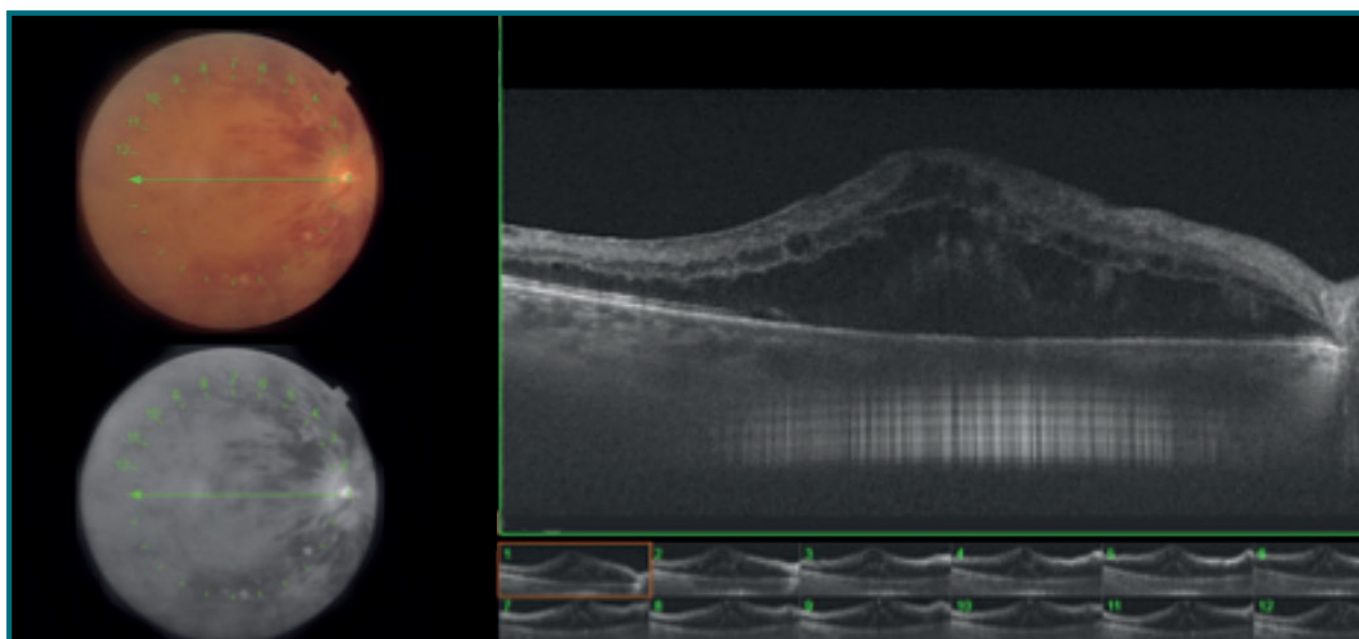


Fig. 5

di 51 anni di sesso femminile giunta presso il nostro Pronto Soccorso oculistico per improvviso calo visus monolaterale, di cui riportiamo l'esame oftalmoscopico, l'OCT e la FAG (Fig. 2, 3, 4, 5).

Già all'esame oftalmoscopico si può porre diagnosi di occlusione della vena centrale della retina; la fluorangiografia conferma la diagnosi evidenziando: un ritardo di riempimento dell'albero vascolare venoso e numerose ipofluorescenze dovute sia all'effetto schermo delle emorragie retiniche, sia a fenomeni di ipoperfusione. Le aree ischemiche sono talmente estese da indicare un trattamento fotocoagulativo laser per preveni-

re il rischio di glaucoma neovascolare e di retinopatia proliferante.

È inoltre evidente già all'esame fluorangiografico l'edema maculare cistoide; a tal proposito ricordiamo che l'esame strumentale più sensibile per studiare l'edema maculare è l'OCT strutturale, capace anche di evidenziare edema di lieve entità ( $>200\mu\text{m}$ ), mentre la fluorangiografia consente generalmente di riconoscere un edema maculare solo quando questo ha un'entità più consistente (spessore centrale  $>350\mu\text{m}$ ), in oftalmoscopia l'edema è generalmente evidente quando supera i  $400-500\mu\text{m}$ .

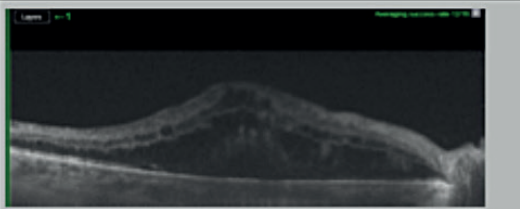
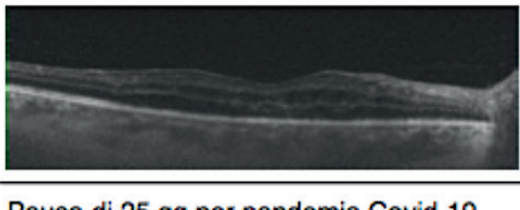
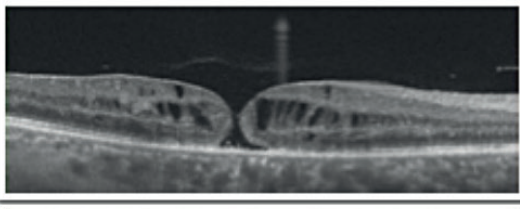
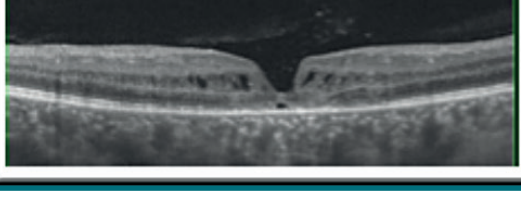
	<b>Controllo al Tempo 0 OCT pre terapia Visus: Motu Manu;</b>
	<b>Controllo al Tempo 1 OCT dopo 15gg dalla 1° IVT di Ranibizumab Visus 4/10;</b>
<b>Pausa di 25 gg per pandemia Covid-19</b>	<b>Nessuna osservazione o Terapia praticata</b>
	<b>Controllo al Tempo 1a OCT dopo 40 gg dalla 1° IVT di Ranibizumab Visus 1/10 con ricerca. <b>FORO MACULARE A TUTTO SPESSORE</b></b>
	<b>Controllo al Tempo 2 OCT dopo 25 gg dalla 2° IVT di Ranibizumab Visus 3/10.</b>

Fig. 6

L'OCT offre non solo la possibilità di quantificare con precisione l'edema maculare, ma anche di evidenziare aspetti qualitativi che possono o meno rivelare uno stato di flogosi. I cosiddetti markers tomografici di infiammazione retinica sono il distacco sub-foveale del neuroepitelio accompagnato da focali spot iperiflettenti a livello della mid-retina e l'iperautofluorescenza maculare [7].

Sono stati eseguiti accertamenti emato-chimici e esami strumentali (elettrocardiogramma ed ecocardiogramma associati a visita cardiologica che ha incluso anche il doppler dei tronchi sovra-aortici), non sono emerse patologie cardio-vascolari piuttosto che alterazioni della coagulazione e/o dell'immunità.

Essendo l'occhio destro un bulbo fahico con cristallino trasparente, abbiamo scelto come terapia anti-edema maculare il Ranibizumab intravitreale.

Come si può osservare, successivamente alla prima iniezione intravitreale di Ranibizumab, si è verificata una quasi completa risoluzione dell'edema maculare cistico; vi è stato un periodo di non osservazione della paziente a causa della pandemia da SarsCov-2, ed ipotizziamo che in questo lasso di tempo ci sia stata una recidiva dell'edema maculare con la formazione di un foro maculare a tutto spessore (Fig. 6).

Di fronte alla condizione di foro maculare a tutto spessore si poteva optare per una scelta chirurgica (vitrectomia posteriore) oppure per una terapia meno invasiva (IVT di Ranibizumab) [4][5]. La ricerca di letteratura pubblicata in merito alla coesistenza di foro maculare e edema maculare post-OVCR, ha evidenziato come siano pochi gli studi svolti, mentre sono numerosi i Case Report di foro maculare secondario a CNV miopica. [6][7].

Ci siamo quindi affidati al nostro intuito clinico e all'esperienza, ed abbiamo deciso di proseguire la terapia con le iniezioni intravitreali di Ranibizumab.

Come potete osservare nell'immagine sopra esposta il foro maculare si è risolto successivamente alla terapia con ranimizumab intravitreale. Il messaggio che da questo Case Report potremmo trarre è: la terapia con anti-VEGF intravitreale in corso di edema maculare cistoide associato a foro maculare (indipendentemente dal fatto che esso sia post-OVCR o post-CNV miopica) può recare beneficio anatomico e funzionale; la vitrectomia posteriore andrebbe invece riservata solo a quei casi che non traggono beneficio dalle IVT.

Trattandosi di un Case Report isolato, sarebbe utile estendere lo studio per ottenere dei dati di maggior rilievo. ■



## REFERENCES

- [1] New Development in the Classification, Pathogenesis, Risk Factors, Natural History, and Treatment of Branch Retinal Vein Occlusion - Jia Li, Yannis M. Paulus, Yuanlu Shuai, Wangyi Fang, Qinghui Liu and Songtao Yuan - 2017 J Ophthalmol 2017:4936924
- [2] Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options - Niral Karia - 2010 Jul 30 Clin Ophthalmol 4:809-16
- [3] Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 - Hidetaka Noma, Hideharu Funtasu, Makiko Yamasaki; Hidetoshi Tsukamoto, Tatsuya Mimura, Takashi Sone, Koji Jian, Ikuo Sakamoto, Kensuke Nakano, Hidetoshi Yamashita, Atsushi Minamoto, Hiromu K Mishima - 2005 Aug Am J Ophthalmol 140(2):256-61
- [4] Branch retinal vein occlusion: classification and treatment - Parodi M.B., Bandello F. - 2009 Ophthalmologica 223(5):298-305
- [5] The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction and macula hole - Duker J.S., et al - 2013 Ophthalmology 120:2611-2619
- [6] How vitreomacular interface modifies the efficacy of anti-VEGF therapy for myopic choroidal neovascularization - Pierluigi Iacono, Maurizio Battaglia Parodi, Lorenzo Iuliano, Francesco Bandello - 10.1097/IAE.0000000000001500
- [7] Lamellar hole-associated epiretinal proliferation presenting with perifoveal exudative vascular anomalous complex - Jakob Siedlecki, Efsthios Vounotrypidis, Denise Vogt, Amir Wolf, Siegfried G Pringlinger, Ricarda G Schumann - 2019 Apr Am J Ophthalmol 10.1016/j.ajoc.2019.03.008

# Glaucoma e stili di vita. Possiamo fare qualcosa oltre ad abbassare la pressione?



Enrico Martini

Responsabile U.O.C. Oculistica - Ospedale di Sassuolo (MO)

**Abstract:** Nonostante l'abbassamento della pressione intraoculare sia il solo metodo validato da evidenze di ridurre il rischio di comparsa o progressione del glaucoma, appare ben chiaro che la pressione intraoculare non è il solo fattore di rischio e non è sufficiente a spiegare la patogenesi della malattia. Numerosi fattori ambientali e legati ad abitudini e stili di vita hanno mostrato correlazioni con la prevalenza del glaucoma e con il suo decorso clinico, ma i dati in proposito appaiono frammentari e a volte contraddittori. Vista la grande richiesta da parte dei pazienti di indicazioni su quali fattori ambientali e comportamenti possono avere un impatto (positivo o negativo) sul glaucoma abbiamo realizzato una sintesi di quanto presente in letteratura su questo argomento cercando di dare un quadro per quanto possibile unitario e coerente.

**Keywords:** Glaucoma Cronico ad angolo aperto – fattori di rischio ambientali modificabili – stili di vita – alimentazione e glaucoma.

**L**a riduzione della pressione intraoculare resta ancora il solo approccio terapeutico del glaucoma validato da dati scientifici. Tuttavia negli anni è emersa una serie di evidenze su fattori di rischio ambientali modificabili che possono avere influenza sulla comparsa e sulla progressione della malattia glaucomatosa (5,15,26).

In aggiunta è sempre più diffusa tra i pazienti glaucomatosi e nell'intera popolazione generale un'attenzione per l'ambiente e la nutrizione e verso una gestione proattiva e consapevole della propria patologia proprio attraverso stili di vita sani. Frequente è ormai la richie-

sta da parte dei pazienti glaucomatosi di indicazioni e consigli su questi fattori e sulle migliori abitudini per migliorare la prognosi di malattia.

Ci sono anche altre importanti ragioni per ricercare fattori di rischio ambientale nell'incidenza e progressione del glaucoma ad angolo aperto: la sicura familiarità della malattia suggerisce che ci sia una forte componente genetica, ma nonostante studi sempre più estesi ed approfonditi i geni finora identificati rendono conto di meno del 5% del totale dei casi di glaucoma ad angolo aperto, lasciando intravedere un potenziale ruolo anche per fattori ambientali (15).

Analizzeremo pertanto quanto individuato nella recente letteratura a riguardo di stili di vita, esercizio fisico, alimentazione e glaucoma cronico ad angolo aperto (26,29,31)

### **Attività fisica**

L'esercizio fisico aerobico quale si verifica durante attività come corsa, nuoto, bicicletta, trekking, è correlato in acuto con una moderata riduzione della pressione intraoculare ed in maniera cronica con una IOP mediamente più bassa rispetto a chi ha stili di vita sedentari (20,21,22,27). Alcune evidenze indicano che l'esercizio aerobico stimola le reti biochimiche e cellulari ad azione antiossidante e questo potrebbe avere un effetto preventivo sul danno ossidativo a livello trabecolare (17) che in modelli sperimentali si è dimostrato capace di fare aumentare la pressione intraoculare. Numerosi studi hanno dimostrato che l'esercizio aerobico provoca aumento di BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) (6) con un'azione potenzialmente neuroprotettiva a livello retinico.

Viceversa le attività fisiche che comportino una situazione tipo manovra di Valsalva e cioè un aumento prolungato della pressione toracica e delle vene del collo come il sollevamento di pesi (45) può fare aumentare la pressione intraoculare, come può verificarsi anche per attività che comportino una posizione a testa in giù per tempi prolungati come per esempio durante alcuni esercizi Yoga o di stretching per la schiena o addirittura per l'uso della cravatta se troppo stretta (40).

Sempre attraverso un meccanismo di aumento della pressione toracica e venosa, un effetto negativo può essere esercitato da attività lavorative come la soffiatura del vetro o lavorativo/ricreazionali come il suonare strumenti a fiato. In uno studio condotto tra 45 musicisti professionisti a Boston è emersa una correlazione tra chi suona strumenti a fiato e anomalie del campo visivo (34).

Bruschi cambiamenti di altitudine potrebbero avere un effetto nocivo sulla regolazione della pressione intraoculare e quelli di grado estremo andrebbero evitati (ascensione in pallone aerostatico, aerei con cabina non pressurizzata) così come all'opposto vanno evitate le immersioni a profondità maggiore dei 10-15 metri, soprattutto in pazienti con danno avanzato.

L'esposizione a temperature ambientali elevate non sembra avere effetti nocivi sulla pressione intraoculare o sulla progressione della malattia, mentre il freddo intenso può accentuare fenomeni di vasospasmo, importanti almeno in alcune tipologie di pazienti predisposti come il glaucoma a bassa pressione o con evidenza di disregolazione vascolare.

### **Alimentazione (27,30,31)**

In linea generale l'alimentazione dovrebbe essere ricca e variata e prevenire carenze di vitamine e folati. Una supernutrizione può portare a sindromi metaboliche (diabete, iper-dislipidemia, ipertensione, obesità) con conseguenze cardiovascolari e renali con aumento dei livelli ematici di metaboliti neurotossici (32,46). Assieme all'esercizio fisico una riduzione calorica nella dieta porta all'aumento di corpi chetonici (chetosi) che si ritiene abbiano effetti neuroprotettivi attraverso un'azione potenziante l'attività mitocondriale.

Dal momento che uno stress ossidativo appare sicuramente correlato col danno glaucomatoso, appare verosimile un ruolo protettivo dell'apporto con la dieta di sostanze ad azione antiossidante (9,14), tuttavia nei pochi studi esistenti non è apparsa una relazione tra assunzione di carotenoidi, vitamina C, vitamina E e rischio di sviluppare il glaucoma.

Un basso consumo di acidi grassi poli-insaturi (come quelli contenuti nel pesce e nelle noci) e un alterato rapporto tra omega-3 e omega-6 appare correlato con una maggiore incidenza di POAG (23).

Il Body Mass Index (BMI) rappresenta il bilancio tra apporto e consumo calorico ed è stato sicuramente correlato con le patologie cardiovascolari ed in campo oftalmologico col rischio di degenerazione maculare. Esistono alcune evidenze del rapporto tra BMI e un aumento della pressione intraoculare, ma non ci sono evidenze conclusive tra elevato BMI e sviluppo di glaucoma ed anzi un lavoro riporta addirittura un rapporto inverso, di tipo apparentemente protettivo. In questo ambito sono sicuramente necessari studi più specifici ed approfonditi.

Un capitolo a parte va riservato al consumo di caffè e tè. I dati di letteratura sono molteplici ma difficilmente comparabili e con risultati a volte contrastanti (1,2,4,11,13,19,47).

La caffeina è una metilxantina contenuta sia nel caffè che nel tè. Gli effetti potenzialmente nocivi della caffeina sui soggetti glaucomatosi possono essere mediati da un aumento della pressione intraoculare e/o da un effetto vasocostrittore con riduzione del flusso ematico oculare.

Questo effetto vasocostrittore potrebbe essere mediato da una azione inibente sull'adenosina che è un potente vasodilatatore. È ipotizzabile che una alterata risposta emodinamica renda il nervo ottico più sensibile all'aumento di pressione intraoculare. Ancora una volta la caffeina gioca un ruolo chiave nel possibile aumento di pressione intraoculare attraverso un aumento della produzione di umore acqueo provocato dall'inibizione della fosfodiesterasi ed un conseguente aumento

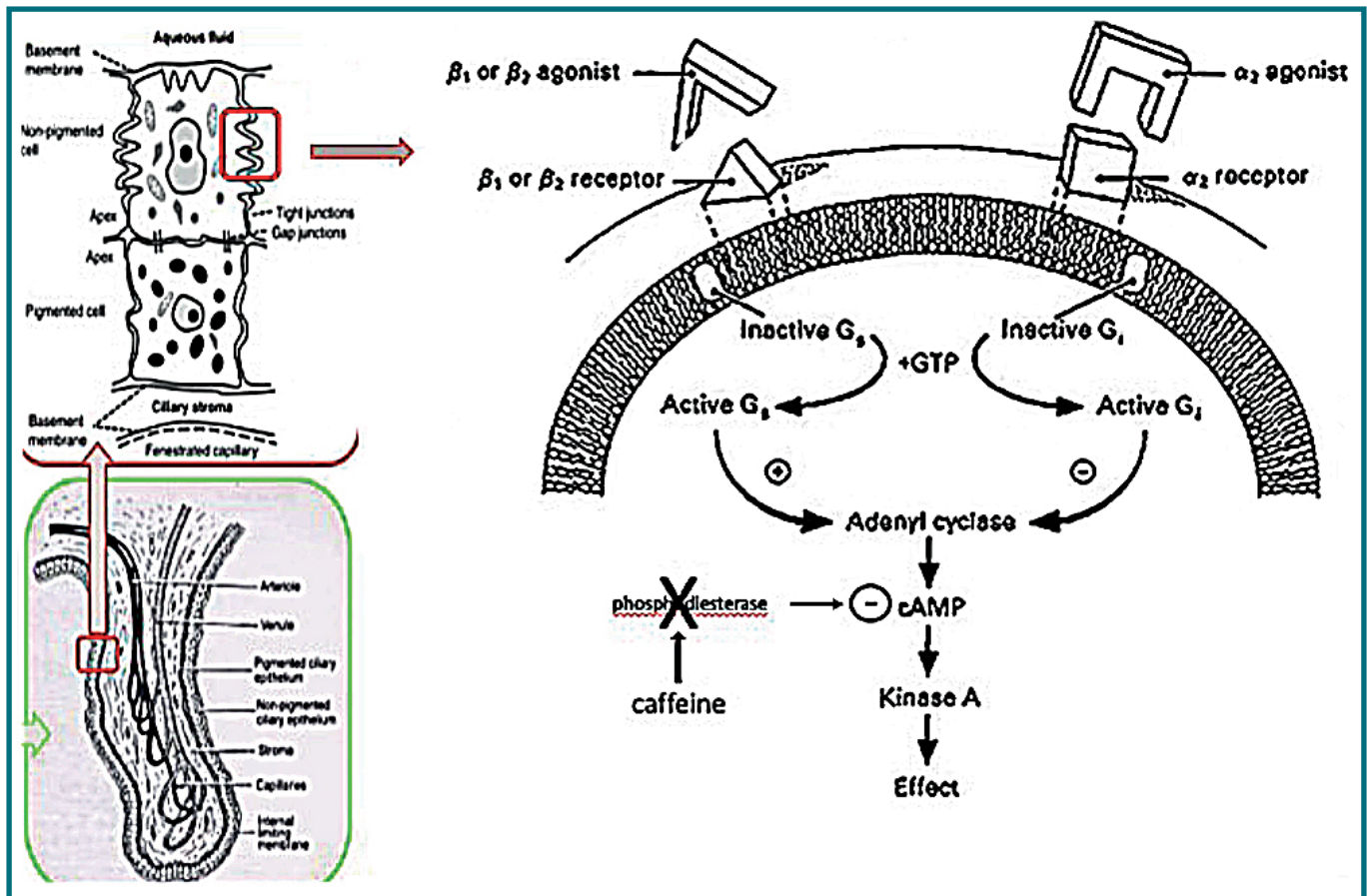


Fig. 1 - Azione della caffeina sulla produzione di acqueo: la caffeina riduce l'azione della fosfodiesterasi che a sua volta degrada l'AMP-ciclico. Ne deriva una maggiore disponibilità di AMP-c nelle cellule dell'epitelio pigmentato dei processi ciliari ed un conseguente aumento della produzione di acqueo.

dell'AMP ciclico nel corpo ciliare (Fig. 1). Si ipotizza anche una azione della caffeina di riduzione della facilità di deflusso dell'umore acqueo attraverso il trabecolato. Dal momento che l'autoregolazione della pressione intraoculare si realizza soprattutto a livello di deflusso, la pressione intraoculare può subire incrementi molto significativi in occhi con alterazioni trabecolari come i glaucomatosi dopo esposizione a fattori provocativi come l'assunzione di liquidi o di caffeina. Una tazza di caffè americano (200-250 ml) provoca un aumento della pressione intraoculare da 1 a 4 mmHg che dura fino a 90 minuti. Mathew et al. (19) riportano una significativa riduzione del flusso ematico cerebrale dopo assunzione di 250 mg di caffeina. Nel Blue Mountain Eye Study (4) i pazienti glaucomatosi che consumavano regolarmente caffè avevano una pressione intraoculare statisticamente più elevata rispetto a chi non ne faceva uso. I risultati di un grande studio inglese su più di 100.000 soggetti ha evidenziato un aumento relativo del rischio di sviluppare il glaucoma di 1,6 volte nei soggetti che bevevano più di 5 tazze di caffè al giorno. Un vasto studio di popolazione condotto in Corea (KNHANES) (2) ha evidenziato

una forte associazione tra glaucoma ad angolo aperto e consumo di caffè ma solo nel sesso maschile, senza peraltro un aumento del rischio all'aumentare della dose di caffeina assunta. L'associazione era invece assente nel sesso femminile e nei soggetti consumatori di tè o soft-drinks. Kang et al. (13) hanno ottenuto risultati piuttosto differenti: una crescente assunzione di caffeina era correlata con un più elevato rischio di POAG nelle donne e non negli uomini, ma questa correlazione era statisticamente significativa solo nel gruppo di donne con pressione intraoculare elevata (>22 mmhg). Appare ipotizzabile che maschi e femmine rispondano diversamente a diversi fattori di rischio, ed appare ipotizzabile un effetto mediato dagli estrogeni come una riduzione della pressione intraoculare che potrebbe spiegare le differenze di genere e di effetto nelle diverse fasce di età (3,25,33). In un altro studio infine Wu et al (47) hanno invece evidenziato come non ci sia un rapporto tra consumo di caffè e sviluppo di glaucoma. Questo studio di popolazione condotto in California non ha evidenziato correlazioni tra consumo di caffè e glaucoma mentre ha messo in evidenza un robusto effetto protettivo del consumo di tè caldo (OR 0,26)



*Fig. 2 - Nonostante contenga anch'esso caffeina, il consumo di tè non aumenta il rischio di sviluppare il POAG o addirittura possiede un effetto protettivo. I flavonoidi e fitoderivati contenuti nel tè e non nel caffè possono spiegare questa differenza*

con una riduzione del 74% della probabilità di diagnosi di glaucoma nel gruppo dei bevitori di tè caldo. Il tè contiene meno caffeina del caffè ma più flavonoidi e fitoderivati che potrebbero giocare un ruolo protettivo verso lo sviluppo e la progressione del glaucoma. Questa apparente contraddittorietà di risultati può trovare spiegazione in differenze di popolazione studiata in termini di etnia o di età, ma anche dal diverso tipo di campione studiato (studi di coorte o studi di popolazione) o di metodologia usata (studi longitudinali di incidenza o trasversali di prevalenza).

Cercando di fare una sintesi che possa dare indicazioni utili possiamo concludere che ci sono motivi sufficienti a sconsigliare un forte consumo di caffè, che andrebbe limitato al di sotto delle 3 tazze al giorno, mentre minori preoccupazioni solleva il consumo di tè che potrebbe avere addirittura un ruolo protettivo (Fig. 2).

Un filone di ricerca che può essere collegato agli aspetti relativi all'alimentazione è stato aperto dal riscontro di una associazione tra malattia glaucomatosa e positività all'*Helicobacter Pylori* (16,48).

Anche in questo caso i dati non sono univoci, ma alcuni studi hanno trovato una associazione robusta e significativa, il cui significato non è ben chiarito. Anche in questo caso comunque una attenta igiene alimentare ed un trattamento corretto dei disturbi gastrici potreb-

be avere un ruolo di riduzione del rischio anche nei confronti della malattia glaucomatosa.

### **Fumo di sigaretta e alcool**

I risultati degli studi disponibili non sono del tutto univoci. L'insieme degli studi disponibili su fumo e glaucoma non dimostrano in maniera certa l'esistenza di una relazione tra questa abitudine e l'incidenza del glaucoma (18). Un importante studio prospettico sull'incidenza di nuovi casi di glaucoma ha evidenziato una relazione sicuramente positiva tra fumo di sigaretta attuale e incidenza del glaucoma, con una proporzionalità tra aumento del rischio relativo e numero di pacchetti/anno fumati. Tale correlazione non è invece emersa per gli ex-fumatori o per gli esposti al fumo passivo (28). In un altro studio francese, il glaucoma ad angolo aperto era significativamente associato con essere forte fumatore (>40 pacchetti anno – rischio relativo 3,93) ma non con un consumo inferiore a 40 pacchetti l'anno. Ancora un altro studio americano non aveva invece rilevato associazioni tra incidenza del glaucoma ed il fumo di sigaretta e il consumo di alcolici.

Il rapporto tra alcool e glaucoma è particolarmente controverso (10,38): in acuto l'assunzione di alcool sembra avere un effetto di riduzione della pressione intraoculare e in alcuni studi un moderato consumo di

alcohol avrebbe un effetto protettivo.

Altri studi non hanno evidenziato associazioni mentre una eccessiva assunzione di alcolici è stata al contrario messa in relazione con un minore spessore dello strato delle cellule ganglionari/plexiforme interno (GCIPL) indipendentemente dalla presenza di polimorfismo dell'alcol-deidrogenasi (ALDH2) (10). Anche in questo contesto l'effetto potrebbe essere diverso tra i generi e nelle diverse fasce di età per la combinazione con altri fattori quali per esempio lo stato ormonale. Lo stato post-menopausale sembra aumentare il rischio di glaucoma, che invece sarebbe ridotto dalla terapia estrogenica sostitutiva (25,33).

Una linea di ricerca ed interpretazione cerca di unificare questi dati contraddittori considerando l'effetto congiunto di fattori ambientali neurotossici quali appunto fumo di sigaretta, consumo di etanolo, ma anche esposizione a metanolo, piombo o pesticidi per motivi professionali e che avrebbero un effetto facilitante l'incidenza e progressione del glaucoma cronico.

**Fattori socio-economico-culturali**

In diversi studi epidemiologici tra cui uno studio condotto in Inghilterra ed il Los Angeles Latino Eye Study, è stato messo in evidenza il rapporto tra prevalenza del glaucoma e alcuni fattori socio-culturali (5,24,36): basso livello di istruzione e reddito, disoccupazione, sesso maschile e essere celibi aumentano il rischio di malattia glaucomatosa. Il ruolo del genere, come abbiamo già sottolineato, è molto sfaccettato e controverso, ma in

questo contesto appare legato più che a fattori biologici che facilitino l'insorgenza della malattia, con fattori di tipo comportamentale e di cura di sé nella popolazione maschile, che facilitano la progressione della malattia e ne ritardano la diagnosi.

Uno studio di popolazione di vasta scala condotto in Corea (24) ha confermato solo in parte il rapporto tra glaucoma reddito e livello educativo: la prevalenza del glaucoma risultava decrescente con livelli crescenti di educazione e reddito, ma il trend si invertiva ai livelli più alti dove la prevalenza tornava a crescere.

Una relazione è stata trovata anche con fattori occupazionali con i lavoratori in agricoltura, allevamento e pesca con la più alta prevalenza di glaucoma (4,9%) mentre lavoratori dei servizi e commercio mostravano la prevalenza più bassa (1,9%); in questo contesto può giocare un ruolo importante l'esposizione a sostanze chimiche (p. es. i pesticidi in agricoltura). Non mancano comunque studi che negano la correlazione socio-culturale, per esempio nel Rotterdam Eye Study non c'è relazione tra stato socio-economico, fumo o consumo di alcohol e glaucoma. Nell'interpretazione di questi dati contrastanti occorre peraltro tenere in considerazione elementi quali l'esistenza o meno nei diversi contesti nazionali di un servizio socio-sanitario pubblico che potrebbe compensare gli effetti deleteri derivanti dalle condizioni socio-economiche più sfavorevoli.

Sembra comunque auspicabile che le autorità sanitarie realizzino programmi di sensibilizzazione e screening



*Fig. 3 - Alcuni dati di studi epidemiologici retrospettivi possono lasciare perplessi, come l'apparente rischio di sviluppare glaucoma correlato al possesso di un gatto e viceversa l'azione protettiva svolta dal possesso di un cane. Meccanismi immuno-allergici potrebbero essere alla base di questa paradossale correlazione.*

del glaucoma tra i settori socio-economicamente più svantaggiati.

### Fattori immuno-allergici

La possibilità di un coinvolgimento del sistema immunitario nell'ambito della neurodegenerazione glaucomatosa, in analogia a quanto ipotizzato per altre malattie neurodegenerative, è stato sollevato ormai da diversi anni e da diversi gruppi di ricercatori (7,8,9,12,41,49). Addirittura è stato ipotizzato un possibile approccio terapeutico del glaucoma cronico attraverso una vaccinazione, una attivazione relativamente aspecifica di una "immunità protettiva" (35). In questo ambito ovviamente il ruolo di possibili fattori ambientali quali responsabili o coadiuvanti di una anomala risposta immunitaria è suggestivo (38,44). Da segnalare a questo proposito il risultato piuttosto sconcertante, ma sicuramente interessante, di una subanalisi dei risultati di un gigantesco studio statunitense, il National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (43), che valutando il rapporto tra glaucoma e risposta IgE a diversi allergeni domestici ha evidenziato, su un campione di oltre 83 milioni di partecipanti, una associazione fortemente significativa tra prevalenza del glaucoma ad angolo aperto e anticorpi IgE specifici contro il gatto (OR 3,42) e anche contro lo scarafaggio (OR 2,78); al contrario e sorprendentemente avere IgE contro il cane

ha dimostrato un effetto protettivo molto significativo (OR 0,24)(Fig.3).

Appare al momento difficile inquadrare questi dati in un modello teorico coerente (37), ma appare sicuramente opportuno investigare più a fondo i possibili effetti di stimolazione immunologica specifici dei singoli allergeni e sostanze con cui veniamo quotidianamente a contatto.

In sintesi possiamo dire che c'è una crescente evidenza che fattori modificabili diversi dalla pressione intraoculare e di tipo ambientale, occupazionale, dietetico e socio-economico sono associati alla prevalenza, incidenza e progressione della malattia glaucomatosa. Oltre che proseguire nella ricerca anche su questi aspetti, una crescente consapevolezza che corretti stili di vita possono influenzare positivamente questa insidiosa malattia (42) deve essere incoraggiata anche con una corretta e opportuna informazione da parte dello specialista oculista al paziente ed ai caregivers nel momento della nuova diagnosi e durante il percorso clinico della malattia glaucomatosa.

Contemporaneamente sembra necessario richiamare l'attenzione di chi ha la responsabilità della gestione dei servizi socio-sanitari sulla possibile maggiore esposizione al rischio di determinate categorie e sulla necessità di adeguate misure di prevenzione e screening per limitare tale rischio. ■

## REFERENCES

- 1) Avisar R, Avisar E, Weinberger D. Effect of coffee consumption on intraocular pressure. *Ann Pharmacother* 2002;36:992-5
- 2) Bae JH, Kim JM, Lee JM, Song JE, Lee MY, Chung PW, Park KH: Effects of consumption of coffee, tea, or soft drinks on open-angle glaucoma: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010 to 2011. *PLoS One*. 2020 Jul 20;15(7):e0236152
- 3) Battaglia C, Mancini F, Regnani G, et al. Hormone therapy and ophthalmic artery blood flow changes in women with primary open-angle glaucoma. *Menopause* 2004;11:69-77
- 4) Chandrasekaran S, Rochtchina E, Mitchell P. Effects of caffeine on intraocular pressure: the Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma* 2005;14:504-7
- 5) Doshi V, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study Group: Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle glaucoma and ocular hypertension. *The Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology*. 2008 Apr;115(4):639-647
- 6) Etnier JL, Wideman L, Labban JD, Piepmeier AT, Pendleton DM, Dvorak KK, Becofsky K.J The Effects of Acute Exercise on Memory and Brain-Derived NeurotrophicFactor (BDNF). *Sport Exerc Psychol*. 2016 Aug;38(4):331-340
- 7) Geyer O, Levo Y: Glaucoma is an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102535. doi: 10.1016
- 8) Grus FH, Joachim SC, Wuenschig D, Rieck J, Pfeiffer N: Autoimmunity and glaucoma. *J Glaucoma*. 2008 Jan-Feb;17(1):79-84
- 9) Grus FH: [Relationship between oxidative stress and autoimmunity in glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010 Feb;227(2):114-9
- 10) Han YS, Kim YW, Kim YJ, Park KH, Jeoung JW Alcohol consumption is associated with glaucoma severity regardless of ALDH2 polymorphism. *Sci Rep*. 2020 Oct 15;10(1):17422
- 11) Higginbotham EJ, Kilimanjaro HA, Wilensky JT, et al. The effect of caffeine on intraocular pressure in glaucoma patients. *Ophthalmology* 1989;96:624-6
- 12) Jiang S, Kametani M, Chen DF: Adaptive Immunity: New Aspects of Pathogenesis Underlying Neurodegeneration in Glaucoma and Optic Neuropathy. *Front Immunol*. 2020 Feb 13;11:65
- 13) Kang JH, Willett WC, Rosner BA, et al. Caffeine consumption and the risk of primary open-angle glaucoma: a prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1924-31
- 14) Kang JH, Pasquale LR, Willett W, et al. Antioxidant intake and primary open-angle glaucoma: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2003;158:337-46.

## REFERENCES

- 15) Kim YW, Park KH: Exogenous influences on intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 2019 Sep;103(9):1209-1216
- 16) Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D: Helicobacter pylori and glaucoma. *Ophthalmology*. 2003 Dec;110(12):2433-4
- 17) Kumar DM, Agarwal N. Oxidative stress in glaucoma: A burden of evidence. *J Glaucoma* 2007;16:334-343
- 18) Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ, et al. Does smoking affect intraocular pressure? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma* 2003;12:209-12
- 19) Mathew RJ, Wilson WH. Caffeine induced changes in cerebral circulation. *Stroke*. 1985; 16: 814-817.
- 20) McDaniel DR, Tribbey CL, Tobias GS. Effects of moderate exercise on intraocular pressure. *Am J Optom Physiol Opt* 1983;60:154-7
- 21) Meier NF, Lee DC, Sui X, Blair SN.: Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and Incident Glaucoma. *Med Sci Sports Exerc*. 2018 Nov;50(11):2253-2258.
- 22) Moreno-Montañés J, Antón-López A, Duch-Tuesta S, Corsino Fernández-Vila P, García-Feijó J, Millá-Griñó E, Muñoz-Negrete FJ, Pablo-Júlvez L, Rodríguez-Agirretxe I, Urcelay-Segura JL, Ussa-Herrera F, Villegas-Pérez MP; y Grupo Español de Estilos de Vida y Glaucoma: Lifestyles guide and glaucoma (i). Sports and activities. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2018 Feb;93(2):69-75
- 23) Nguyen CT, Bui BV, Sinclair AJ, Vingrys AJ. Dietary omega 3 fatty acids decrease intraocular pressure with age by increasing aqueous outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:756-62
- 24) Oh SA, Ra H, Jee D: Socioeconomic Status and Glaucoma: Associations in High Levels of Income and Education. *Curr Eye Res*. 2019 Apr;44(4):436-441
- 25) Pasquale LR, Rosner BA, Hankinson SE, Kang JH. Attributes of female reproductive aging and their relation to primary open-angle glaucoma: A prospective study. *J Glaucoma* 2007;16:598-605
- 26) Pasquale LR, Kang JH : Lifestyle, nutrition, and glaucoma. *J Glaucoma*. 2009 Aug;18(6):423-8
- 27) Perez CI, Singh K, Lin S: Relationship of lifestyle, exercise, and nutrition with glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019 Mar;30(2):82-88
- 28) Pérez-de-Arcelus M, Toledo E, Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N, Fernández-Montero A, Moreno-Montañés J: Smoking and incidence of glaucoma: The SUN Cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(1):e5761.
- 29) Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansoni NM: Lifestyle and risk of developing open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jun;129(6):767-72
- 30) Ramdas WD, Wolfs RC, Kieft-de Jong JC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansoni NM: Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2012 May;27(5):385-93
- 31) Renard JP, Rouland JF, Bron A, Sellem E, Nordmann JP, Baudouin C, Denis P, Villain M, Chaine G, Colin J, de Pouvourville G, Pinchinat S, Moore N, Estephan M, Delcourt C: Nutritional, lifestyle and environmental factors in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: an exploratory case-control study. *Acta Ophthalmol*. 2013 Sep;91(6):505-13.
- 32) Roddy GW: Metabolic Syndrome Is Associated With Ocular Hypertension and Glaucoma. *J Glaucoma*. 2020 Sep;29(9):726-731
- 33) Sator MO, Joura EA, Frigo P, et al. Hormone replacement therapy and intraocular pressure. *Maturitas* 1997;28:55-8
- 34) Schuman JS, Massicotte EC, Connolly S, et al. Increased intraocular pressure and visual field defects in high resistance wind instrument players. *Ophthalmology* 2000;107:127-33
- 35) Schwartz M: Vaccination for glaucoma: dream or reality? *Brain Res Bull*. 2004 Feb 15;62(6):481-4
- 36) Shweikh Y, Ko F, Chan MP, Patel PJ, Muthy Z, Khaw PT, Yip J, Strouthidis N, Foster PJ: UK Biobank Eye and Vision Consortium Measures of socioeconomic status and self-reported glaucoma in the U.K. Biobank cohort. *Eye (Lond)*. 2015 Oct;29(10):1360-7
- 37) Sng CC, Barton K: Glaucoma and allergies: 'should I get rid of my cat?'. *Br J Ophthalmol*. 2015 Aug;99(8):1015-6.
- 38) Song JE, Kim JM, Lee MY, Jang HJ: Effects of Consumption of Alcohol on Intraocular Pressure: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010 to 2011. *Park KH Nutrients*. 2020 Aug 12;12(8):2420
- 39) Takakuwa K, Hamanaka T, Mori K, Chin S, Shinmei Y, Funaki T, Ebihara N, Ono K, Murakami A, Matsuda A: Atopic Glaucoma: Clinical and Pathophysiological Analysis. *J Glaucoma*. 2015 Dec;24(9):662-8
- 40) Talty P, O'Brien PD. Does extended wear of a tight necktie cause raised intraocular pressure? *J Glaucoma* 2005;14:508-10
- 41) Tezel G, Wax MB: The immune system and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Apr;15(2):80-4
- 42) Tsai JC: Influencing ocular blood flow in glaucoma patients: the cardiovascular system and healthy lifestyle choices. *Can J Ophthalmol*. 2008 Jun;43(3):347-50
- 43) Tseng VL, Lee GY, Shaikh Y, Yu F, Coleman AL: The association between glaucoma and immunoglobulin E antibody response to indoor allergens. *Am J Ophthalmol*. 2015 May;159(5):986-93
- 44) Tseng VL, Lee J, Yu F, Sirsy O, Coleman AL: Associations between factors related to atopic disease and glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Sep;28(5):598-606
- 45) Vieira GM, Oliveira HB, de Andrade DT, et al. Intraocular pressure variation during weight lifting. *Arch Ophthalmol* 2006
- 46) Wise LA, Rosenberg L, Radin RG, Mattox C, Yang EB, Palmer JR, Seddon JM: A prospective study of diabetes, lifestyle factors, and glaucoma among African-American women. *Ann Epidemiol*. 2011 Jun;21(6):430-9
- 47) Wu CM, Wu AM, Tseng VL, Yu F, Coleman AL: Frequency of a diagnosis of glaucoma in individuals who consume coffee, tea and/or soft drinks. *Br J Ophthalmol*, 2018; 102(8):1127-33
- 48) Zeng J, Liu H, Liu X, Ding C: The Relationship Between Helicobacter pylori Infection and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Aug;56(9):5238-45
- 49) Zhang Y, Zhao JL : [Role of immune system in glaucomatous optic nerve degeneration]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2007 Sep;43(9):858-61



# Uno sguardo all'oftalmologia in Russia



Anna Bugrova

Istituto Sanitario Pubblico di Bilancio Ospedale Clinico Regionale N. 3  
Centro per le Condizioni di Emergenza e Lesioni agli Organi Visivi, Čeljabinsk (RUS)

*Il mio nome è Anna Bugrova, sono una oculista russa, da 5 anni esercito la mia professione come chirurgo oftalmologo nella posizione di dirigente medico presso l'Istituto Sanitario Pubblico di Bilancio Ospedale Clinico Regionale numero 3 nel Centro per le Condizioni di Emergenza e Lesioni agli Organi Visivi nella città di Čeljabinsk. Čeljabinsk, capitale dell'omonima provincia dove vivo e opero, è situata alle pendici orientali dei Monti Urali con una popolazione di 1.187.960 abitanti. Il Dottor Amedeo Lucente mi ha posto diverse domande a cui mi accingo a rispondere.*

## **Quanti medici oculisti ci sono in Russia?**

In totale, la Russia ha ufficialmente 714.630 medici di diverse specialità (dato 2019), di cui 1 su 10 è un chirurgo, 18.800 sono Medici Oftalmologi.

La percentuale di oculisti per la popolazione in Russia è di 1,3 medici ogni 10.000 persone, ma esistono differenze regionali significative.

Le principali risorse oftalmiche sono concentrate a Mosca e San Pietroburgo.

## **Quante Facoltà di Medicina e Chirurgia ci sono in Russia?**

La formazione dei medici in Russia è effettuata da 105 istituti di istruzione superiore con specialità mediche.

## **Come si accede alla Facoltà di Medicina e come si diventa Oftalmologi?**

Oggi in Russia il prestigio del medico è cresciuto e sempre più giovani desiderano diventare medici. Pertanto, la competizione per l'ammissione all'Università Medica

è aumentata in modo rilevante. Ad esempio nel 2020 si sono registrati numeri record nella prima Università Medica di nome Pavlov.

La competizione media nell'Università è stata di 20,15 persone per posto. Nella specialità di "Pediatria" per un posto si sono presentati 425 partecipanti.

Dopo le scuole medie-superiori della durata di 11 anni, alla Facoltà di Medicina si accede dopo superamento delle prove di selezione.

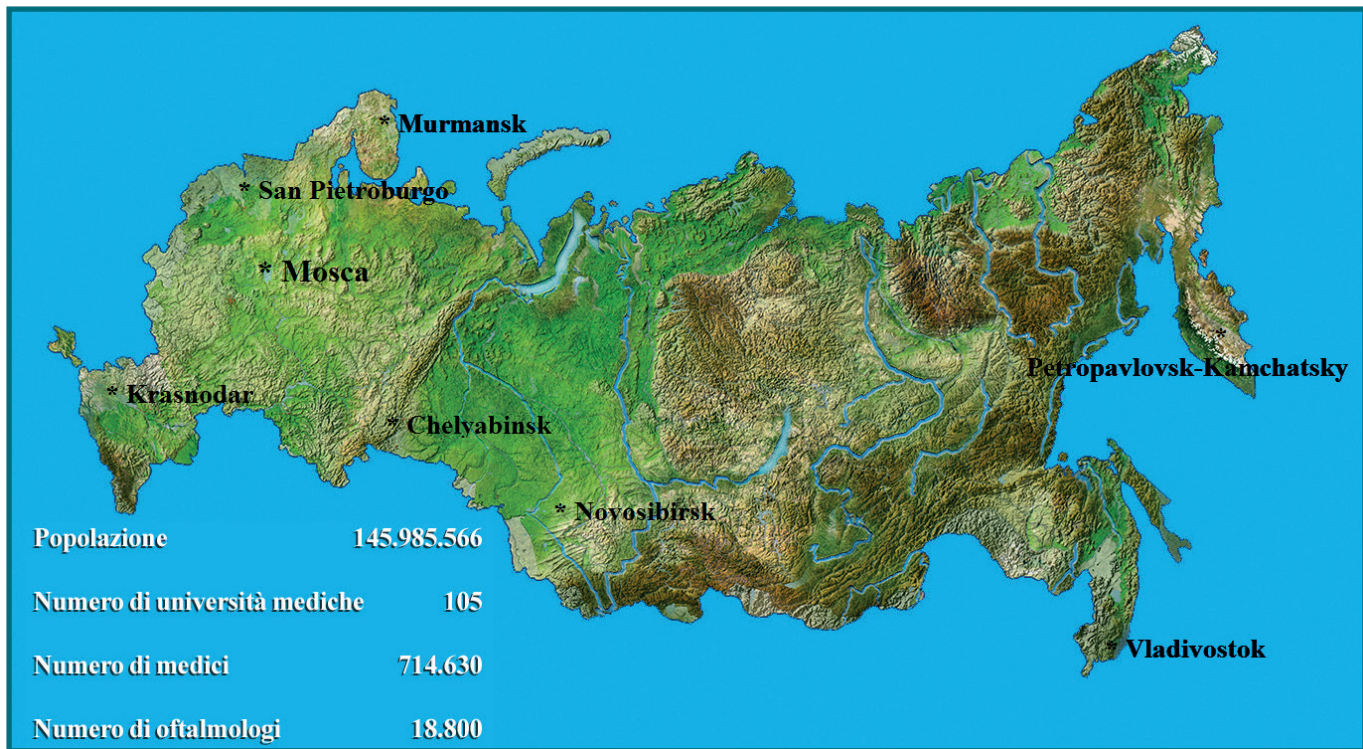
La Facoltà di Medicina ha la durata di 6 anni più altri 2 anni per ottenere la Specializzazione. Al termine dei 2 anni ed il superamento di esami di oftalmologia, si riceve un certificato di Specialista in Oftalmologia, con validità di 5 anni e si può iniziare a lavorare come medico oculista in un ambulatorio o in un reparto chirurgico pubblico (Ospedali Statali) o privato (Cliniche Private) oppure in entrambi gli ambienti.

Poi ogni 5 anni durante tutta la sua attività professionale, ogni medico di qualsiasi specialità, così come ogni infermiere, deve essere addestrato per 1 mese, per migliorare le sue qualifiche e ottenere un nuovo certificato di specialista per altri 5 anni.

## **Dopo la Specializzazione in Oftalmologia si entra rapidamente nel mondo del lavoro?**

Un giovane specialista, dopo la specializzazione, è molto difficile che vada a lavorare nel reparto chirurgico, poiché deve avere abilità chirurgiche, che di solito non possiede abbastanza. Ma è possibile!

Attualmente, alcune cliniche pubbliche del Paese sono supportate da giovani professionisti. A un giovane specialista viene dato un Tutor sul posto di lavoro. Il



Tutor, che è un chirurgo esperto, aiuta il giovane medico, gli trasmette la sua esperienza e riceve un aumento mensile dello stipendio per questo lavoro.

Quindi in qualche modo il Tutor è incentivato dallo Stato a formare il giovane specialista. In alcune regioni del Paese, dove è particolarmente presente la carenza di specialisti, lo Stato dà al giovane medico un incentivo in soldi per aiutarlo a comprare la propria casa, purché lavori in quel territorio, oppure è il datore di lavoro che pagherà l'affitto o ancora lo Stato assegnerà un appezzamento di terreno per la costruzione di una casa al giovane medico, con un contratto che può variare dai 3, 5, o 10 anni.

### **Nel reparto oculistico dove lavori di cosa ti occupi prevalentemente?**

Eseguo interventi chirurgici pianificati: facoemulsificazione della cataratta, comprese le cataratte traumatiche, chirurgia per distacco della retina e glaucoma, iniezioni intravitreali, cheratoplastica per ulcere corneali, rimozione degli occhi e formazione della cavità congiuntivale per protesi oculari, varie operazioni dell'apparato appendice dell'occhio (ptosi, entropion ed ectropion palpebrale, estirpazione del sacco lacrimale, rimozione del calazio) e altre operazioni.

Inoltre, lavoro di notte, circa 7 volte al mese se ed eseguo interventi chirurgici di emergenza per le ferite dell'occhio e l'apparato adiacente. Eseguo anche il trattamento di varie malattie acute degli occhi come trattamento di uveite, neurite e altre malattie.

### **Negli ospedali russi quali sono i livelli di qualificazione e di organizzazione strutturale?**

Sì, sono le Qualificazioni di Categoria. Vengono assegnate ai professionisti, con un collegio di medici, che ne accertano un adeguato livello di formazione teorica e competenze pratiche. Hai una qualificazione, categoria secondo livello, con almeno 3 anni, primo livello con 5 anni e categoria superiore con 7 anni.

Nell'esperienza nella specialità per ottenere la categoria di qualificazione, viene conteggiato solo il lavoro in questa specialità, dopo aver ricevuto il certificato di specialista.

La categoria di qualificazione, assegnata in base ai risultati dell'esame di qualifica, è valida per cinque anni dalla data di pubblicazione dell'ordine del Dipartimento della salute. Per ottenere una categoria di qualificazione, è necessario presentare per iscritto un'analisi del proprio lavoro e superare con successo l'esame.

Dopo aver assegnato una categoria, viene effettuato un supplemento mensile per lo stipendio, a seconda della categoria.



### **Come si diventa Direttore del Reparto?**

Il capo medico dell'ospedale nomina i capi dei dipartimenti. La dottoressa Natalia Maracheva è il capo del mio Dipartimento di oftalmologia dal 1995, ha la categoria di più alta qualifica, è un dottore in Scienze Mediche.

### **Com'è strutturato il reparto oculistico dove lavori?**

Il Dipartimento Oftalmico di Istituto Sanitario Pubblico di Bilancio presso l'Ospedale Clinico Regionale numero 3 (Centro per il trauma e le condizioni urgenti dell'organo visivo) è stato aperto il 19 marzo 1980, comprende le seguenti unità:

1. punto per fornire assistenza oculistica ambulatoriale 24 ore su 24 nel Policlinico;
2. sala d'accoglienza per ricoveri di emergenza e di pianificazione;
3. reparto oftalmico dell'ospedale 24 ore su 24 e dell'ospedale diurno;
4. consulenza e riabilitazione lesioni agli occhi;
5. funzionamento laser;
6. cabine diagnostiche: diagnostica ad ultrasuoni, tomografia a coerenza ottica, perimetro del computer, gabinetto elettrofisiologico.

Il Dipartimento di oftalmologia dal 1983 è la base del Dipartimento di malattie degli occhi Dell'Università Medica Statale degli Urali del Sud.

Il Dipartimento oftalmico dell'ospedale multidisciplinare è attualmente distribuito su 47 posti letto.



### **Quante persone lavorano nel vostro reparto oftalmico?**

Il reparto oftalmico è così composto:

- Capo dipartimento: 1 persona
- Medici: 17 persone
- Infermieri: 28 persone

### **Quanti interventi eseguite in un anno?**

Nel 2019 nel nostro reparto in tutto abbiamo curato 2918 pazienti, abbiamo eseguito 2662 operazioni chirurgiche, di cui: 947 facoemulsificazione della cataratta, 432 iniezioni intravitreali, 262 interventi chirurgici per le ferite degli occhi e delle palpebre, 217 operazioni nel glaucoma, 89 operazioni di delaminazione della retina. Ed altro.

### **Il Coronavirus ha modificato le vostre abitudini nell'ambiente lavorativo?**

Il Covid ha sicuramente influenzato il nostro reparto oculistico e l'intero ospedale, in generale. Pertanto, alcuni dati sono forniti per l'anno 2019. Per circa sei mesi, la maggior parte dei reparti del nostro ospedale è stata riformata sotto la zona rossa, per affrontare il Covid. Il Dipartimento oftalmico ha svolto le sue normali attività, ma, durante il periodo di alta incidenza del Covid, l'ingresso dei pazienti era significativamente inferiore. Il ricovero per le operazioni pianificate è stato completamente chiuso per 2 mesi, ma le operazioni di emergenza sono state eseguite normalmente. Tutto il personale del reparto oculistico è rimasto sul posto di lavoro ed oltre al nostro lavoro di oftalmologi spesso siamo stati chiamati e consultati per intervenire nella zona rossa. Nel giro di pochi mesi è stato costruito un alloggio separato per i pazienti con Covid e l'ospedale ha continuato a funzionare normalmente.

Nonostante l'elevata concorrenza in oftalmologia, in Russia per ogni medico c'è sempre l'opportunità di acquisire nuove conoscenze e migliorare le proprie competenze. L'oftalmologia in Russia è una delle discipline mediche che ha oggi una rapida crescita rispetto alle altre discipline mediche anche grazie al brillante Oculista Svyatoslav Nikolaevich Fedorov, considerato il padre della microchirurgia oftalmica, non solo in Russia ma nel Mondo. ■

# La Pachicoroide



Francesco Sartini, Martina Menchini, Michele Figus

U.O. Oculistica Universitaria - Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, PISA

**Abstract:** I recenti sviluppi tecnologici della tomografia a coerenza ottica (OCT) hanno consentito di individuare l'interfaccia sclero coroideale, permettendo un'analisi dettagliata della coroide stessa e la misurazione del suo spessore. Per definire un aumento focale o diffuso di quest'ultimo è stato coniato il termine Pachicoroide. Tuttavia, oggi giorno tale termine definisce un fenotipo caratterizzato da una riduzione dello spessore della coriocalpillare al di sopra di vasi coroideali dilatati ed iperpermeabili, con l'eventuale presenza delle pachydrusen (depositi simil-drusen).

Lo spettro patologico della Pachicoroide comprende la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), l'epiteliopatia pigmentata multifocale (PPE), la neovascolarizzazione pachicoroideale (PNV), la vasculopatia coroideale polipoide (PCV), l'escavazione focale coroideale (FCE) e la sindrome peripapillare pachicoroideale (PPS).

Tuttavia, restano ancora molti i dubbi riguardo l'eziopatogenesi comune di queste patologie. Un ulteriore avanzamento delle tecniche di imaging potrebbe migliorare la comprensione della base fisiopatologica delle stesse, traducendosi in un approccio terapeutico comune, ad oggi invece eterogeneo e non standardizzato.

**Keywords and abbreviations:** fluorescein angiography (FAG) fluoroangiografia; indocyanine green angiography (ICGA) angiografia con verde di indocianina; retinal pigment epithelium (RPE) epitelio pigmentato retinico; pachychoroid pachicoroide; optical coherence tomography (OCT) tomografia a coerenza ottica; l'enhanced-depth imaging OCT (EDI-OCT); lo swept-source OCT (SS-OCT); OCT angiography (OCTA) angiografia OCT; central serous chorioretinopathy (CSCR) corioretinopatia sierosa centrale; pachychoroid pigment epitheliopathy (PPE), epiteliopatia pigmentata multifocale; pachychoroid neovasculopathy (PNV) neovascolarizzazione pachicoroideale; polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) vasculopatia coroideale polipoide; focal choroidal excavation (FCE) escavazione focale coroideale; peripapillary pachychoroid syndrome (PPS) sindrome peripapillare pachicoroideale, subfoveal choroidal thickness (SFCT) spessore coroideale subfoveale.

L'avvento dell'angiografia con verde di indocianina (ICGA) ha permesso la comprensione di fenomeni patologici coroideali riconoscibili dalle manifestazioni retiniche evidenti alla fluoroangiografia (FAG) [1]. Ad esempio, all'ICGA è possibile apprezzare la dilatazione dei vasi coroideali e la loro aumentata permeabilità nel caso di corioretinopatia sierosa centrale (CSCR) [2].

Tuttavia, il recente sviluppo di due nuove metodiche di tomografia a coerenza ottica (OCT) quali l'enhanced-depth imaging OCT (EDI-OCT) e lo swept-source OCT (SS-OCT) ha consentito un'analisi strutturale della coroide, aprendo nuovi scenari nella comprensione della patologia coroideale [3]. In particolare, l'E-

DI-OCT e la SS-OCT hanno permesso di delineare l'interfaccia sclero coroideale nella maggior parte degli occhi, consentendo un'analisi quantitativa dello spessore coroideale [4].

Per descrivere l'aumento focale o diffuso dello spessore coroideale, è stato coniato il termine Pachicoroide [3]. Tuttavia, tale termine è stato sin dal principio utilizzato per descrivere non un mero aumento di spessore coroideale ma un fenotipo caratterizzato da un'attenuazione della coriocalpillare, al di sopra di vasi coroideali dilatati, associata ad una progressiva disfunzione dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) e fenomeni di neovascolarizzazione [3].

Pertanto, nella Pachicoroide, l'aumento dello spessore

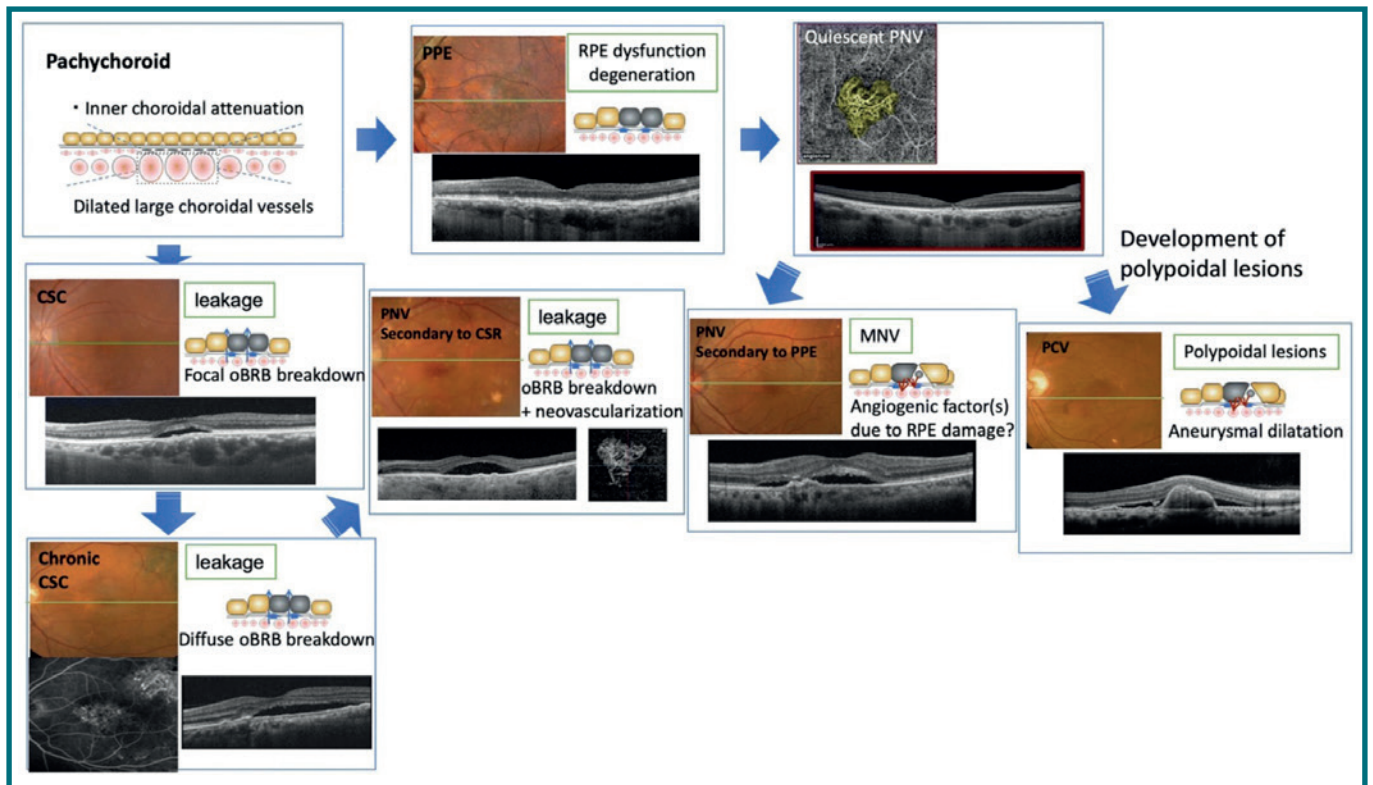


Fig. 1 - Lo spettro della Pachicoroide. L'epiteliopatia pigmentata multifocale (PPE), la neovascolarizzazione pachicoroideale (PNV), la vasculopatia coroideale polipoide (PCV), la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), appartengono allo spettro della Pachicoroide, costituendo un "continuum" patologico come rappresentato dallo schema sovrastante. MNV membrana neovascolare. Riprodotto con autorizzazione da [5]

coroideale è spesso presente ma non è sufficiente per eseguire la diagnosi, poiché si basa sul riscontro di caratteristiche morfologiche che implicano un cambiamento strutturale e funzionale della coroide stessa [5]. Pur essendo ad oggi l'eziologia della Pachicoroide ancora controversa e i meccanismi fisiopatologici scarsamente compresi, si ritiene che a tale spettro patologico appartengano la CSCR, l'epiteliopatia pigmentata multifocale (PPE), la neovascolarizzazione pachicoroideale (PNV), la vasculopatia coroideale polipoide (PCV), l'escavazione focale coroideale (FCE) e la sindrome peripapillare pachicoroideale (PPS) [2,5,6]. Queste patologie sono diverse manifestazioni di un processo patologico comune, essendo osservabili caratteristiche comuni e possibile la progressione da una patologia all'altra (Fig. 1).

Le caratteristiche morfologiche comuni che possono essere evidenziate con l'utilizzo dell'ICGA, dell'EDI-OCT o SS-OCT e dell'angiografia OCT (OCTA) sono:

- l'incremento focale o diffuso dello spessore coroideale,
- la presenza di pachyvessels,
- la riduzione dello spessore della coroide interna,
- l'iperpermeabilità dei vasi coroideali,
- le pachydrusen.

### L'aumento focale o diffuso dello spessore coroideale

Come accennato precedentemente, l'EDI-OCT o la SS-OCT consentono di individuare l'interfaccia tra la coroide e la sclera nella maggior parte degli occhi, permettendo quindi un'analisi quantitativa dello spessore della coroide.

Tuttavia, già nei soggetti sani è stata descritta un'ampia variabilità di tale spessore (191-350 micron) a livello subfoveale (SFCT) [7].

Lo SFCT è influenzato da fattori quali l'età la lunghezza assiale dell'occhio, l'errore rifrattivo, il sesso, la pressione sanguigna e il ritmo circadiano.

Ad esempio, l'aumento dell'età è correlato a un decremento dello spessore della coroide [3,5]. Inoltre, anche la tecnologia dello strumento OCT influenza le misurazioni dello spessore coroideale [5].

Inoltre, è importante ricordare che una coroide ispessita non è e sinonimo di Pachicoroide; ad esempio nella malattia di Vogt-Koyanagi-Harada si ha un aumento di spessore della coroide dovuto a un processo infiammatorio, in assenza di una dilatazione dei vasi coroideali e attenuazione della coriocapillare [5].

Anche all'interno dello spettro delle patologie pachicoroideali, lo spessore della coroide è variabile, essendo aumentato maggiormente nella CSCR, rispetto alla

PPE o alla PCV [8].

Grazie al SS-OCT è stato possibile eseguire delle mappe di spessore corioideale, che hanno evidenziato anche la possibile localizzazione extrafoveale dell'aumento dello spessore corioideale, definito come un aumento di spessore oltre i 50 micron rispetto al SFCT [9].

Valori di SFCT maggiori di 270-300 micron sono stati riportati come patologici [9] [10]. Tuttavia, alla luce dell'ampia variabilità dello SFCT, dell'eventuale localizzazione extrafoveale, dei molteplici fattori che influenzano questo parametro, ad oggi si ritiene che per diagnosticare una malattia pachicoroideale sia opportuno valutare altri aspetti morfologici, piuttosto che il mero aumento di spessore della coroide [5].

### La dilatazione dei vasi corioideali (Pachyvessels)

La coroide anatomicamente è suddivisibile nella Membrana di Bruch, avascolare, e negli strati vascolari, coriocapillare, strato di Sattler e strato di Haller [11].

Nella Pachicoroide si osserva una dilatazione diffusa o focale (limitata a uno o due quadranti) dei vasi dello strato di Haller, denominati pachyvessels. Questi vasi giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi della Pachicoroide; tali vasi possono essere documentati sia mediante SS-OCT/EDI-OCT sia con l'ICGA.

Per esempio, con scansioni cross-sectional della prima metodica si possono apprezzare dei vasi corioideali dilatati come degli spazi iporiflettenti a livello dello strato più esterno della coroide [3].

Tuttavia, l'identificazione dei pachyvessels non è sempre immediata, in quanto esiste una grande variabilità nel calibro degli stessi e non tutto ciò che appare iporiflettente all'OCT, a livello corioideale è necessariamente un vaso dilatato [5]. Pertanto, può essere utile analizzare degli aspetti qualitativi dei pachyvessels.

A differenza dei vasi corioideali normali, i pachyvessels mantengono il calibro dilatato procedendo verso il polo posteriore e terminano in modo improvviso, come evidenziabile mediante la ICGA o un OCT en-face [9].

Un altro aspetto peculiare della Pachicoroide è l'asimmetria o la scomparsa della linea di demarcazione orizzontale della vascolarizzazione corioideale (watershed zone) identificabile all'ICGA o all'OCTA, a causa dell'anastomosi tra vene vorticosi superiori ed inferiori [6,12,13] (Fig. 2).

### La riduzione dello spessore della Coroide interna

Al di sopra dei pachyvessels è riscontrabile una riduzione dello spessore dei vasi dello strato di Settler e della Coriocapillare [9].

Tale peculiarità è molto specifica per la diagnosi di Pachicoroide [3]. L'atrofia degli strati corioideali interni può essere così marcata che i pachyvessels dello strato di Haller occupano la quasi totalità dello spessore corioideale.

Da notare che, nei casi più avanzati di malattia pachicoroideale, lo spessore corioideale può essere normale o addirittura ridotto, pertanto si rimarca che la semplice analisi dello spessore deve essere superata da un'attenta analisi qualitativa delle scansioni OCT cross-sectional. Recentemente sono stati sviluppati alcuni software per studiare il rapporto tra area luminale vasale e area stromale a livello corioideale. Tuttavia, i risultati degli studi pubblicati sono contraddittori, ed il loro utilizzo nella pratica clinica è ancora prematuro [5,8,14].

Infine, negli occhi affetti da una patologia pachicoroideale è possibile apprezzare anche una riduzione dello spessore dello strato granulare esterno a livello retinico. Tale riduzione è osservabile anche nella PPE, testimo-

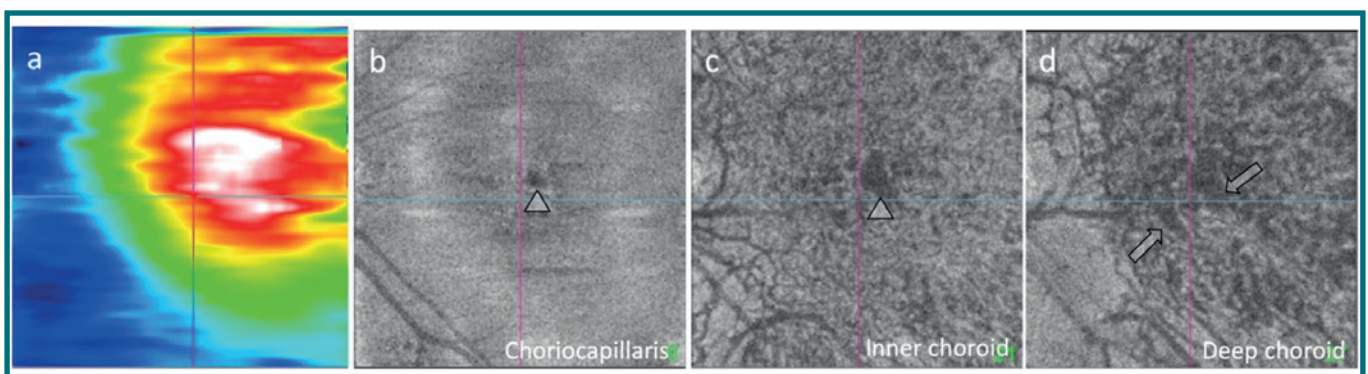


Fig. 2 - La dilatazione dei vasi pachicoroideali. Nella sezione A si apprezza un aumento di spessore focale della coroide alla mappa di spessore corioideale. La sezione B mostra un'attenuazione della coriocapillare (punta di freccia) all'OCTA. In tale area si apprezzano i Pachyvessels nello strato corioideale interno (punta di freccia) (sezione C) e nella coroide profonda (freccie) (sezione D). OCTA angiografia tomografia a coerenza ottica. Riprodotto con autorizzazione da [5]

niando che la degenerazione dei fotorecettori può avvenire anche in assenza di fluido sottoretinico [10].

### L'iperpermeabilità vascolare coroideale

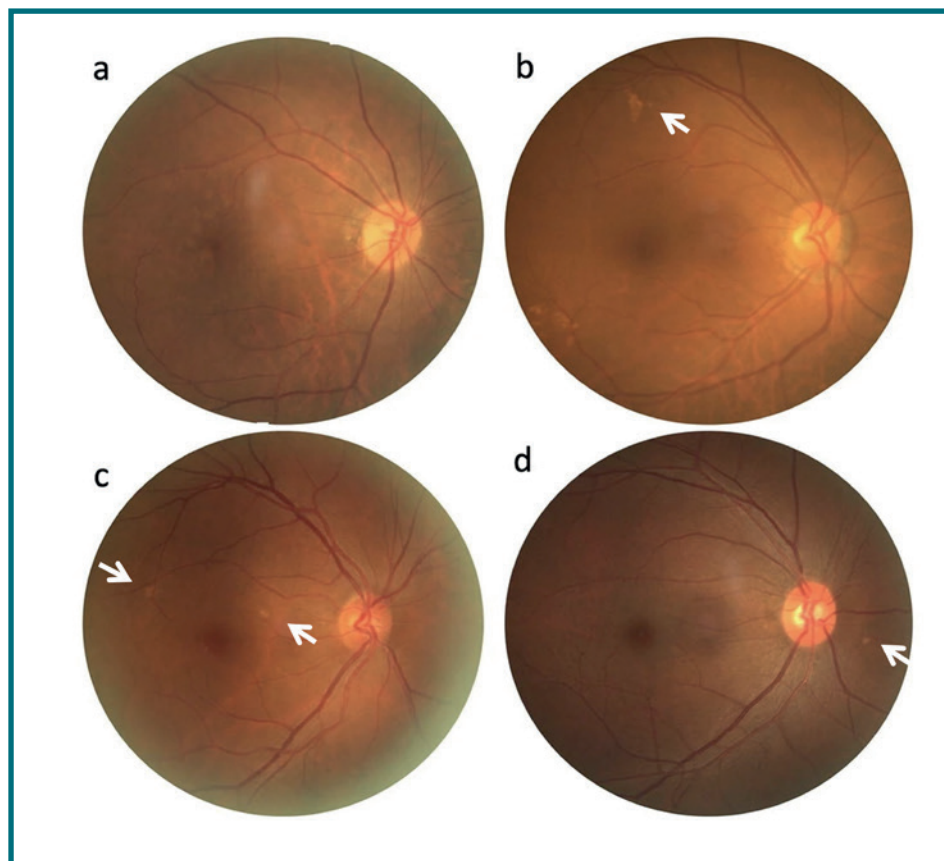
Nella Pachicoroide, all'ICGA si possono apprezzare aree multifocali ipercianescenti a margini sfumati nelle fasi intermedie e tardive in corrispondenza dei siti di fuoruscita o accumulo di colorante, evidenziati alla FAG. Tale reperto dell'ICGA si ritiene dovuto ad un'aumentata permeabilità della coriocapillare o dei vasi coroideali [3]. Nelle fasi intermedie e tardive dell'ICGA è possibile riscontrare degli spots ipercianescenti [15,16]. Sia le aree che gli spots sono osservabili anche negli occhi controlaterali dei pazienti affetti da una patologia pachicoroideale e persistono nell'occhio affetto anche dopo la risoluzione della patologia [3]. Infine, nelle fasi iniziali dell'ICGA è possibile osservare un ritardo del riempimento dei vasi coroideali [5].

### Pachydrusen

Recentemente, nuovi depositi extracellulari simili alle drusen sono stati descritti in letteratura, e sono state denominate pachydrusen [17]. Tali depositi hanno una dimensione superiore ai 125 micron, come le soft drusen, tuttavia a differenza di esse hanno un contorno esterno irregolare [18]. Le pachydrusen possono essere isolate o raggruppate in modo sparso a livello del polo posteriore, tipicamente riscontrabili in coroidi con spessore aumentato [5,18]. Inizialmente si riteneva che le pachydrusen fossero un fattore di rischio per lo sviluppo di fenomeni essudativi, ma tale ipotesi non è stata avvalorata da ulteriori studi [19-21] (Fig. 3).

### Ipotesi fisiopatologiche

Ad oggi, la comprensione della patogenesi della Pachicoroide è ancora incompleta, tuttavia i reperti appena descritti suggeriscono che la disfunzione della coriocapillare è seguita da una riduzione dello spessore della stessa. Tale fenomeno potrebbe indurre un'i-



*Fig. 3 - Le Pachydrusen. Nella sezione A si apprezzano delle soft drusen. Nelle altre sezioni si apprezzano le pachydrusen, isolati (freccie sezioni c e d) oppure raggruppati (freccia sezione b). Da notare, l'ispessimento coroideale (riduzione della tasellazione) quando le pachydrusen sono localizzati in regione maculare. Riprodotto con autorizzazione da [5]*

schemia relativa con il conseguente rilascio di fattori angiogenici che in ultima analisi produrrebbero una neovascolarizzazione. Inoltre, la dilatazione dei vasi coroideali dello strato di Haller (pachyvessels), associata all'attenuazione della coriocapillare e dello strato di Sattler, potrebbe indurre un danno verosimilmente meccanico al complesso EPR/membrana di Bruch sovrastante. Pertanto, si svilupperebbero irregolarità, assottigliamento e disgregazione dello stesso complesso osservabili all'OCT. Nelle fasi più avanzate, i pachyvessels potrebbero causare atrofia dell'EPR e rotture della Membrana di Bruch.

Tuttavia, se lo sviluppo dei pachyvessels preceda o sia conseguente all'attenuazione della coriocapillare, è ancora da chiarire. Probabilmente insulti di natura ischemica o infiammatoria a livello della circolazione della coroide interna, provocano una attenuazione della coriocapillare e dello strato di Sattler, inducendo la formazione di uno shunt arterovenoso con conseguente dilatazione dei vasi coroideali dello strato di Haller. Tale dilatazione inoltre potrebbe provocare un sovraccarico di fluido, che può essere compensato entro certi



limiti dal riassorbimento a livello dell'EPR, ed il paziente presenterà un quadro di Pachicoroide non complicata. In caso di riduzione della funzione dell'EPR si potrà sviluppare la PPE. In seguito ad un ulteriore danno all'EPR o una ridotta funzionalità dello stesso per motivi genetici si potrà sviluppare una CSCR. Infine, a causa della prolungata ischemia e del conseguente rilascio di fattori angiogenici si potranno sviluppare una PNV o una PCV.

Tale ipotesi patogenetica seppur interessante, deve essere ancora essere definitivamente confermata da ulteriori studi che chiariscano alcuni punti ancora poco chiari,

ovvero pazienti che presentano forme di Pachicoroide non complicata, oppure, il passaggio da malattie non neovascolari come la PPE, la CSCR, la PPS e la FCE a forme neovascolari come la PCV e la PNV.

In particolare, un ulteriore miglioramento delle tecniche di imaging potrebbe consentire un'analisi quantitativa delle diverse entità dello spettro pachicoroideale, migliorando la comprensione della base fisiopatologica delle stesse, che si potrebbe tradurre in un approccio terapeutico comune, ad oggi invece eterogeneo e non standardizzato. ■

## REFERENCES

1. Boroah S, Sim PY, Phatak S, et al. Pachychoroid spectrum disease. *Acta Ophthalmol.* 2020 Nov 30.
2. Sartini F, Figus M, Nardi M, Casini G, Posarelli C. Non-resolving, recurrent and chronic central serous chorioretinopathy: available treatment options. *Eye (Lond).* 2019 Jul;33(7):1035-1043.
3. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond).* 2019 Jan;33(1):14-33.
4. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol.* 2013 Sep-Oct;58(5):387-429.
5. Yanagi Y. Pachychoroid disease: a new perspective on exudative maculopathy. *Japanese Journal of Ophthalmology.* 2020 07/01;64(4):323-337.
6. Sartini F, Figus M, Casini G, Nardi M, Posarelli C. Pachychoroid neovascularization: a type-1 choroidal neovascularization belonging to the pachychoroid spectrum-pathogenesis, imaging and available treatment options. *Int Ophthalmol.* 2020 Dec;40(12):3577-3589.
7. Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, Behar-Cohen F. PACHYCHOROID: an inherited condition? *Retina.* 2015 Jan;35(1):10-6.
8. Lee M, Lee H, Kim HC, Chung H. Changes in stromal and luminal areas of the choroid in pachychoroid diseases: insights into the pathophysiology of pachychoroid diseases. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2018;59(12):4896-4908.
9. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. EN FACE IMAGING OF PACHYCHOROID SPECTRUM DISORDERS WITH SWEEP-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina.* 2016 Mar;36(3):499-516.
10. Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I. OUTER NUCLEAR LAYER THINNING IN PACHYCHOROID PIGMENT EPITHELIOPATHY. *Retina.* 2018 May;38(5):957-961.
11. Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE, Lang GK. Histologic and morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in postmortem eyes with age-related macular degeneration and histologic examination of surgically excised choroidal neovascular membranes. *Surv Ophthalmol.* 1999 Oct;44 Suppl 1:S10-32.
12. Hiroe T, Kishi S. Dilatation of Asymmetric Vortex Vein in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina.* 2018 Feb;2(2):152-161.
13. Matsumoto H, Kishi S, Mukai R, Akiyama H. Remodeling of macular vortex veins in pachychoroid neovascularization. *Sci Rep.* 2019 Oct 11;9(1):14689.
14. Daizumoto E, Mitamura Y, Sano H, et al. Changes of choroidal structure after intravitreal aflibercept therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2017 Jan;101(1):56-61.
15. Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, Kinoshita S. Relationship between clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol.* 2013 Feb;155(2):305-313.e1.
16. Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, et al. Punctate hyperfluorescent spots associated with central serous chorioretinopathy as seen on indocyanine green angiography. *Retina.* 2010 May;30(5):801-9.
17. Baek J, Lee JH, Chung BJ, Lee K, Lee WK. Choroidal morphology under pachydrusen. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019 May;47(4):498-504.
18. Zhang X, Sivaprasad S. Drusen and pachydrusen: the definition, pathogenesis, and clinical significance. *Eye (Lond).* 2021 Jan;35(1):121-133.
19. Spaide RF. DISEASE EXPRESSION IN NONEXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION VARIES WITH CHOROIDAL THICKNESS. *Retina.* 2018 Apr;38(4):708-716.
20. Fukuda Y, Sakurada Y, Yoneyama S, et al. Clinical and genetic characteristics of pachydrusen in patients with exudative age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2019 Aug 15;9(1):11906.
21. Lee J, Choi S, Lee CS, et al. Neovascularization in Fellow Eye of Unilateral Neovascular Age-related Macular Degeneration According to Different Drusen Types. *Am J Ophthalmol.* 2019 Dec;208:103-110.

# Interpretazioni tomografiche della retina fotorecettoriale e valore funzionale della membrana limitante esterna



Amedeo Lucente

**Abstract:** L'articolo muove dalla constatazione che la ricerca di nuovi biomarkers retinici trova sempre più consenso scientifico e soddisfacenti risposdenze nella pratica tomografica. Questo capitolo completa, per quel che è possibile e nei limiti che gli aggiornamenti continui permettono, la linea degli altri argomenti già pubblicati su questa Rivista circa l'importanza di reperire segnali tomografici significativi per correlare gli outcomes visivi alle più frequenti patologie retiniche del polo posteriore. Si indaga questa volta la retina fotorecettoriale, con particolare attenzione la membrana limitante esterna, la barriera emato-retinica interna ed una esterna, con uno sguardo sempre attento ai dati istologici, e ai rilievi tomografici e clinici che la letteratura più recente ci offre, non senza enfasi e anche, spesso, con una ridondanza che potrebbe indurre dubbi e incertezze interpretative.

**Keywords:** AJ Adherens Junctions, BBB Blood-Brain Barrier, BRB Blood-Retinal Barrier, COST Cone Outer Segment Tips, CSC Central Serous Chorioretinopathy, DME diabetic macula edema, LM External Limiting Membrane, EZ Ellipsoid Zone, IN•OCT International Nomenclature for Optical Coherence Tomography, IS-OS Inner Segment-Outer Segment, MH Macular Hole, OLM Outer Limiting Membrane, OSIZ Outer Segment Interdigitation Zone, RD Retinal Detachment, ROST Rod Outer Segment Tips, RPE Retinal Pigment Epithelium, TJ Tight Junctions, ZO Zonula Occludens.

## Introduzione

La membrana limitante esterna OLM Outer Limiting Membrane (MLE Membrane Limiting External, ELM External Limiting Membrane) non è una vera e propria membrana istologicamente determinata.

È situata alla base dei fotorecettori come una struttura network-like, formata dal complesso giunzionale tra

coni e bastoncelli e cellule del Müller. Nello studio e ricerca dei più significativi biomarkers retinici in oftalmologia, lo spessore retinico, la membrana limitante interna e quella esterna sono stati interpretati come importanti reperi strutturali, evidenziabili all'imaging tomografico, sicuramente influenti, di crescente importanza funzionale [1].

L'utilità di una ricerca sulle caratteristiche cellulari retiniche in live studiando le bande tomografiche ad esse correlate, è un nuovo aspetto, una nuova strada che la tomografia ottica e l'angiotomografia oggi permettono, un incipit di assoluta utilità, un completamento diagnostico, un aiuto efficace ed innovativo per una più corretta diagnosi e mirata terapia nella maggior parte delle patologie corioretiniche. In particolare, le due membrane retiniche di pertinenza e origine gliare, apparentemente non significative dal punto di vista funzionale, risultano, in recenti studi determinanti e sensibili biomarkers per monitorare la maggior parte delle patologie al polo posteriore [1].

La OLM è stata rivalutata e considerata già da tempo come estremamente importante per il mantenimento strutturale e funzionale della retina.

Alla ricerca di efficaci segni retinici distintivi per una diagnosi sempre più precoce, emergenti risultati anatomici e visivi hanno dimostrato l'utilità della tomografia a coerenza ottica nel dominio spettrale SD-OCT, attraverso le sue rinnovate performance.

Dopo terapie farmacologiche o attività chirurgiche messe in atto in svariate patologie, tra tutte la chirurgia del foro maculare Macular Hole MH, l'utilizzo di questi device è ormai indispensabile, del tutto imprescindibile. Le migliorate risoluzioni tissutali di questa tecnologia hanno infatti permesso la visualizzazione delle microstrutture retiniche fino ad una risoluzione quasi cellulare, aprendo nuovi scenari diagnostici, e rendendo più razionali i percorsi terapeutici da perseguire. Questo capitolo si inserisce sulla scia degli altri pubblicati su questa Rivista riguardanti i biomarkers retinici e completa, per quanto è possibile, un iter diagnostico tomografico di crescente interesse scientifico.

### Dati istologici

L'osservazione istologica che le proteine necessarie per le tight junctions, fondamentali per la costituzione delle cosiddette barriere ematoretiniche, si ritrovino in abbondanza nella OLM, avvalorava l'importanza funzionale di questa struttura [1,2].

Le tight junctions sono giunzioni serrate; con le zonulae occludentes e adherentes, presenti tra le singole cellule dell'epitelio pigmentato retinico, costituiscono la base anatomica della barriera ematoretinica esterna.

La loro particolare costituzione istologica non permette al flusso dei soluti presenti nei capillari fenestrati della coriocalpillare di diffondere liberamente verso la retina. Tight junctions sono presenti anche tra le cellule dell'endotelio dei capillari intraretinici. Al contrario di quelli presenti in coriocalpillare, i capillari presenti nel contesto della retina non presentano fenestrature. La

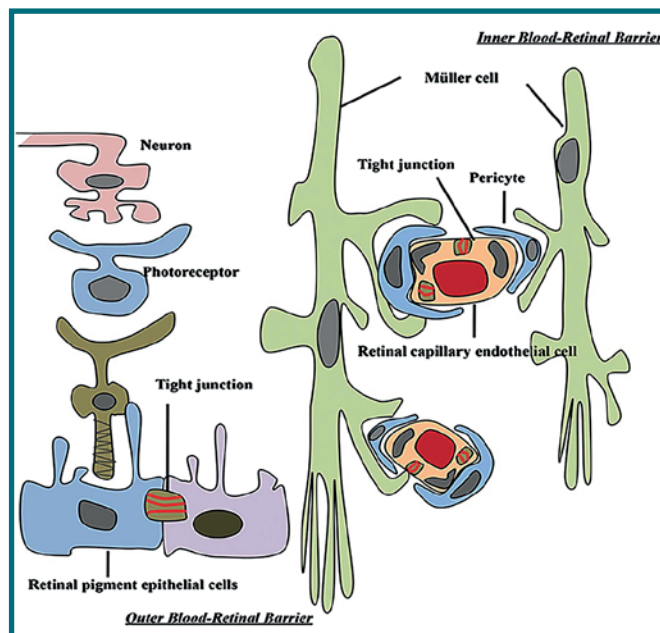


Fig. 1 - Unità funzionale vascolare retinica con tight junctions tra le cellule endoteliali presenti nella barriera emato-retinica interna ed esterna. (by Xin Che et al.)

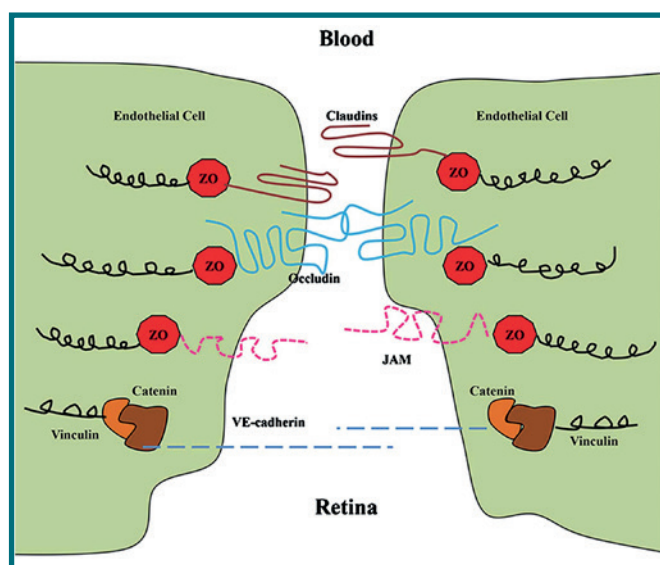


Fig. 2 - Molecole che costituiscono le tight e adherens junctions. Le proteine presenti nelle tight junctions sono ZO, occludine, claudine e JAMs, quelle presenti nelle adherens junctions catenine e vinculine. JAMs, junctional adhesion molecules; ZO, zonula occludens. (by Xin Che et al.)

rete dei capillari intraretinici funzionalmente formano una seconda barriera ematoretinica interna, altrettanto impermeabile e a tenuta quanto quella esterna (Fig. 1, Fig. 2).

La barriera emato-retinica BRB Blood-Retinal Barrier, considerata nel suo complesso, è pertanto formata da

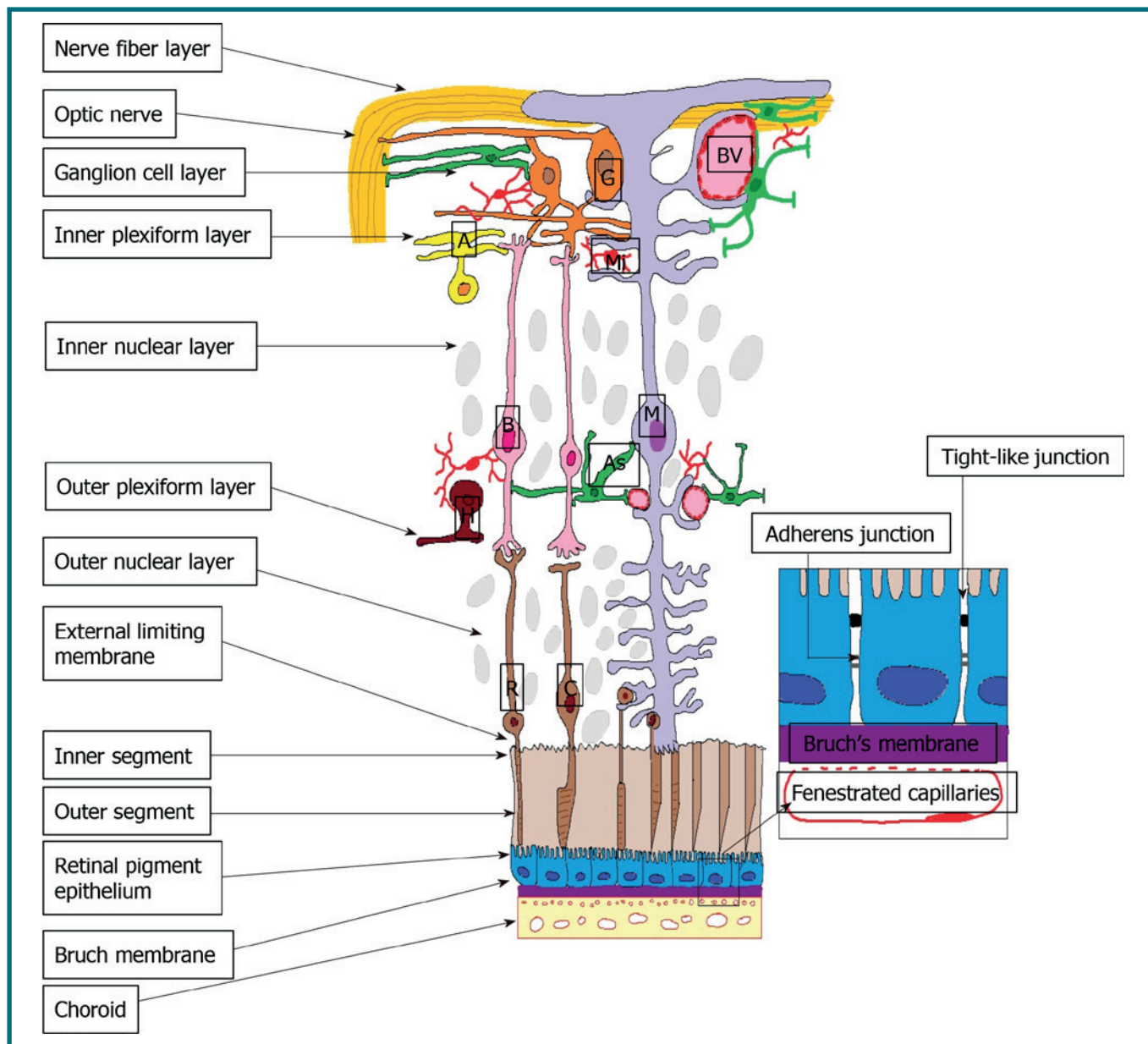


Fig. 3 - Barriera ematoretinica esterna.

*Didascalia:* Outer blood-retina barrier. M: Müller cells; A: Amacrine cells; G: Ganglion cells; BV: Blood vessels; As: Astrocyte; B: Bipolar cells; R: Rods; C: Cones; H: Horizontal cells; Mi: Microglia; ON: Optic nerve; NFL: Nerve fibre layer; GCL: Ganglion cell layer; IPL: Inner plexiform layer; INL: Inner nuclear layer; OPL: Outer plexiform layer; ONL: Outer nuclear layer; ELM: External limiting membrane; IS: Inner segment photoreceptors; OS: Outer segment photoreceptors; RPE: Retinal pigment epithelium; BM: Bruch's Membrane; Ch: Choroid.  
(by Țălu Ș, Nicoara SD).

due componenti, una interna ed una esterna (inner and outer components, inner BRB iBRB e outer BRB oBRB) [1-4]. L'elemento comune delle due barriere ematoretiniche è sempre l'endotelio, del tutto simile a quello presente nell'encefalo [5,6].

Complessivamente ci sono due zone nel bulbo oculare di scambio con l'esterno che giocano un ruolo fondamentale nella conservazione e mantenimento dell'ambiente intrabulbare per una ottimale funzione visiva: il sistema-barriera emato-acquoso nel segmento anteriore, e il sistema emato-retinico, interno ed esterno, nel

segmento posteriore.

La BRB ha la stessa funzione di quella emato-encefalica BBB Blood-Brain Barrier [7].

Le componenti istologiche comuni alla costituzione di una barriera a tenuta sono le tight junctions (zonulae occludentes) che si stabiliscono tra cellule vicine, endoteliali o epiteliali.

Le cellule endoteliali retiniche, strettamente congiunte le une alle altre, poggiano su una lamina basale ricoperta dai processi citoplasmatici degli astrociti e delle cellule del Müller, formando strutturalmente e funzio-

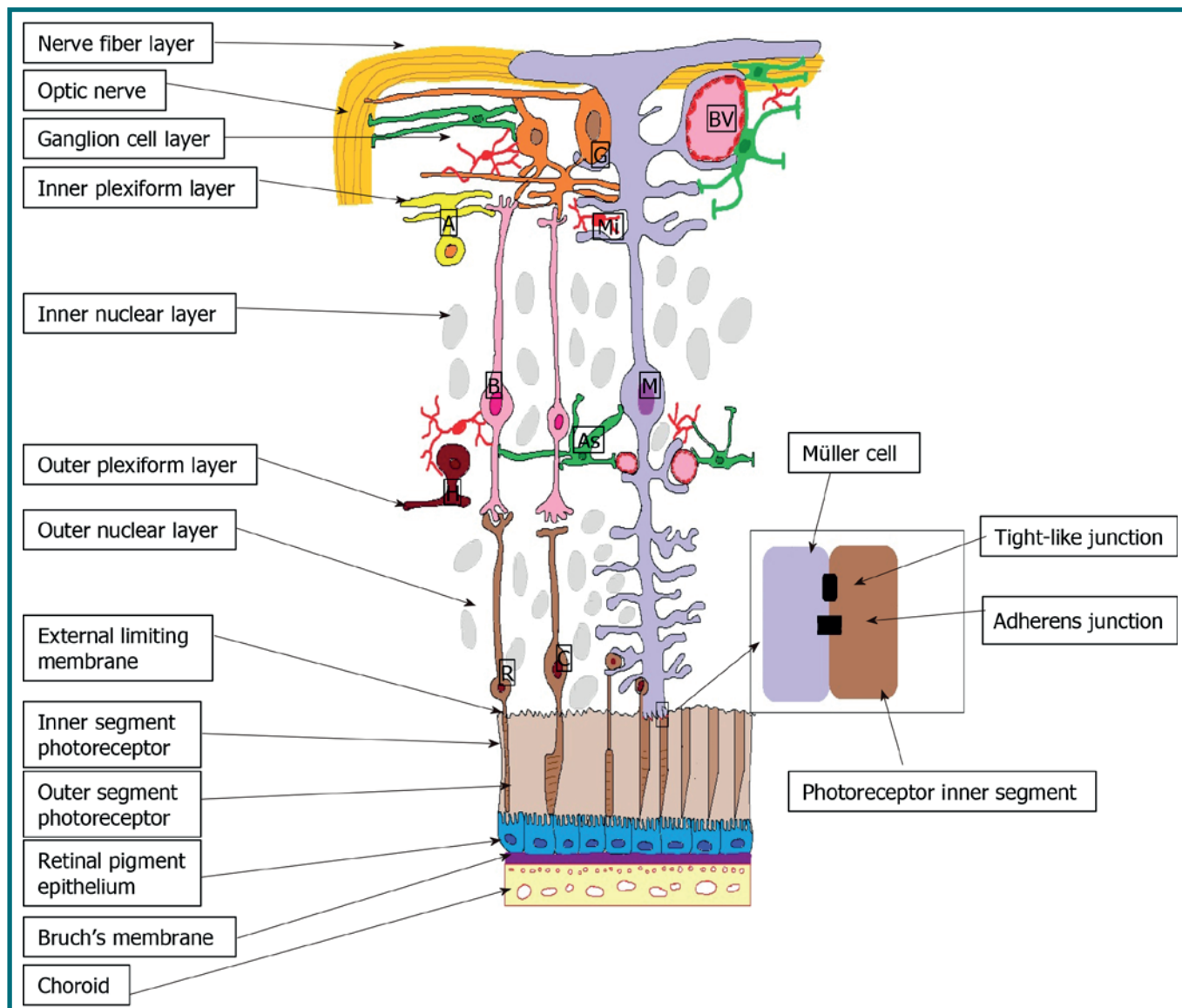


Fig. 4 - Membrana Limitante Esterna.

Didascalia: M: Müller cells; A: Amacrine cells; G: Ganglion cells; BV: Blood vessels; As: Astrocyte; B: Bipolar cells; R: Rods; C: Cones; H: Horizontal cells; Mi: Microglia; ON: Optic nerve; NFL: Nerve fibre layer; GCL: Ganglion cell layer; IPL: Inner plexiform layer; INL: Inner nuclear layer; OPL: Outer plexiform layer; ONL: Outer nuclear layer; ELM: External limiting membrane; IS: Inner segment photoreceptors; OS: Outer segment photoreceptors; RPE: Retinal pigment epithelium; BM: Bruch's Membrane; Ch: Choroid. (by Țălu Ș, Nicoara SD).

Articolo: Malfunction of outer retinal barrier and choroid in the occurrence and progression of diabetic macular edema. World J Diabetes 2021; 12(4): 437-452 [PMID: 33889289 DOI: 10.4239/wjcd.v12.i4.437]

nalmente un unico "epitelio" [7].

Non estranei a questa struttura sono i periciti [8] e i loro prolungamenti di forma stellata immersi nella lamina basale, in stretto contatto con le cellule endoteliali, senza tuttavia formare uno strato continuo.

I periciti non contribuiscono direttamente alla funzionalità della iBRB. Come sostengono *Andrea Trost et al.* in una loro Review del 2019, la disposizione perivascolare di queste cellule provviste di proteine contrattili, suggerisce una loro partecipazione nella regolazione neurovascolare del flusso sanguigno capillare retinico (Fig. 3, Fig. 4) [8].

Grazie alla capacità di differenziarsi in vari tipi di cellule in vitro, i periciti sono considerati cellule utili per la riparazione dei tessuti, apprezzati e utilizzati con interesse da parte della medicina rigenerativa. Una disfunzione o la loro perdita è associata a molte alterazioni del sistema nervoso centrale, inclusa la retinopatia diabetica (Fig. pericita) [8].

Astrociti, cellule del Müller e periciti influenzano le cellule endoteliali intraretiniche e la funzione della iBRB. Sembrano inoltre regolare e modulare la trasmissione dei circuiti neuronali, intervenendo nel microambiente intercellulare retinico [7,8]. Come riferito, anche la

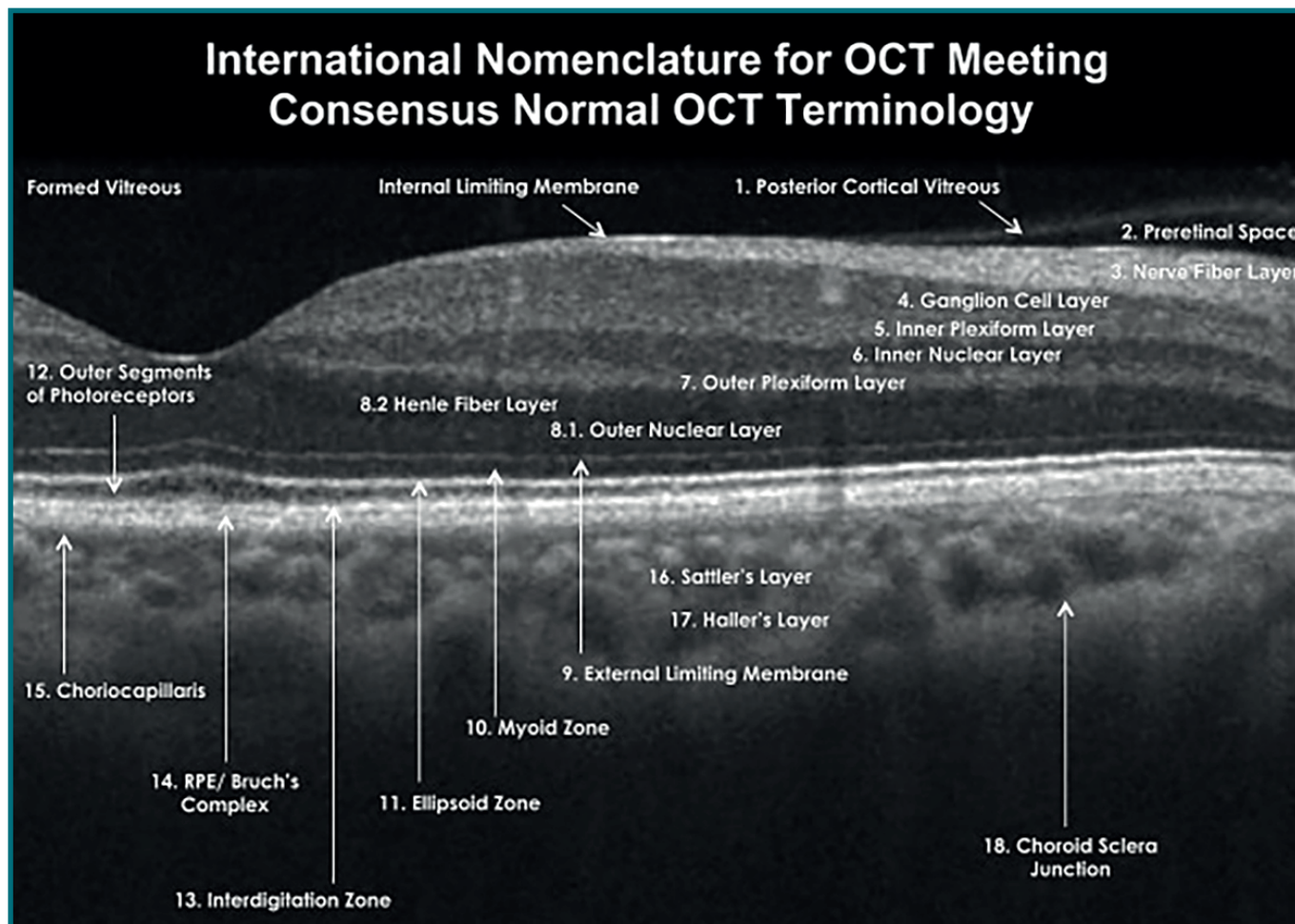


Fig. 5 - Heidelberg Consensus da Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography The INOCT Consensus

componente esterna oBRB trova la base istologica nelle tight junctions (zonulae occludentes) tra le singole cellule RPE Retinal Pigment Epithelium [9]. Le cellule RPE, disposte in un singolo tappeto monostratificato di circa 5 milioni di unità cellulari, prevalentemente esagonali al polo posteriore con un diametro medio di 16 micron, aumentano di estensione in area equatoriale, fino a 60 micron in periferia [10].

#### Consensus IN•OCT 2014

La tomografia a coerenza ottica OCT ha fornito indici retinici di rilevante importanza. Tra tutti la retina esterna ha subito mostrato, dalle prime b-scan, una complessità notevole, e ha dato luogo a varie interpretazioni sempre più dettagliate nel tempo.

Il primo compito è stato correlare l'imaging rilevato dal tomografo ai dati istologici, cercare una correlazione plausibile tra l'architettura istologica retinica-coroideale e il dato tomografico sempre più performante con l'avanzare dello sviluppo dei device [3].

Drexler *et al.*, già nel 2001, si posero il problema di affrontare tale correlazione non del tutto scontata. Nel

loro interessante lavoro posero attenzione sul rapporto tra parte interna ed esterna dei fotorecettori, zona retinica in seguito etichettata come giunzione IS/OS [4]. Precisarono che non era una membrana istologica; il dato tomografico era dovuto all'allineamento dei complessi giunzionali tra cellule del Müller e fotorecettori. Nella loro pubblicazione su Nature Medicine questi autori riportano la visualizzazione di solo tre bande riflettenti che denominarono Segmenti Esterni dei fotorecettori, RPE, e Coriicapillare [4].

Gloesman M., Anger EM. *et al.*, sull'onda della ricerca e della discussione suscitata dall'imaging tomografico retinico, hanno eseguito studi istologici e tomografici di correlazione utilizzando rispettivamente maiali e scimmie [11,12].

Le strutture altamente riflettenti nella regione della retina esterna sono stati determinati e localizzati con i segmenti interni ed esterni dei fotorecettori oltre che con RPE.

Il Consensus IN•OCT International Nomenclature for Optical Coherence Tomography di Stauerghi *et al.* del 2014 ha stabilito 18 strati utilizzando due de-

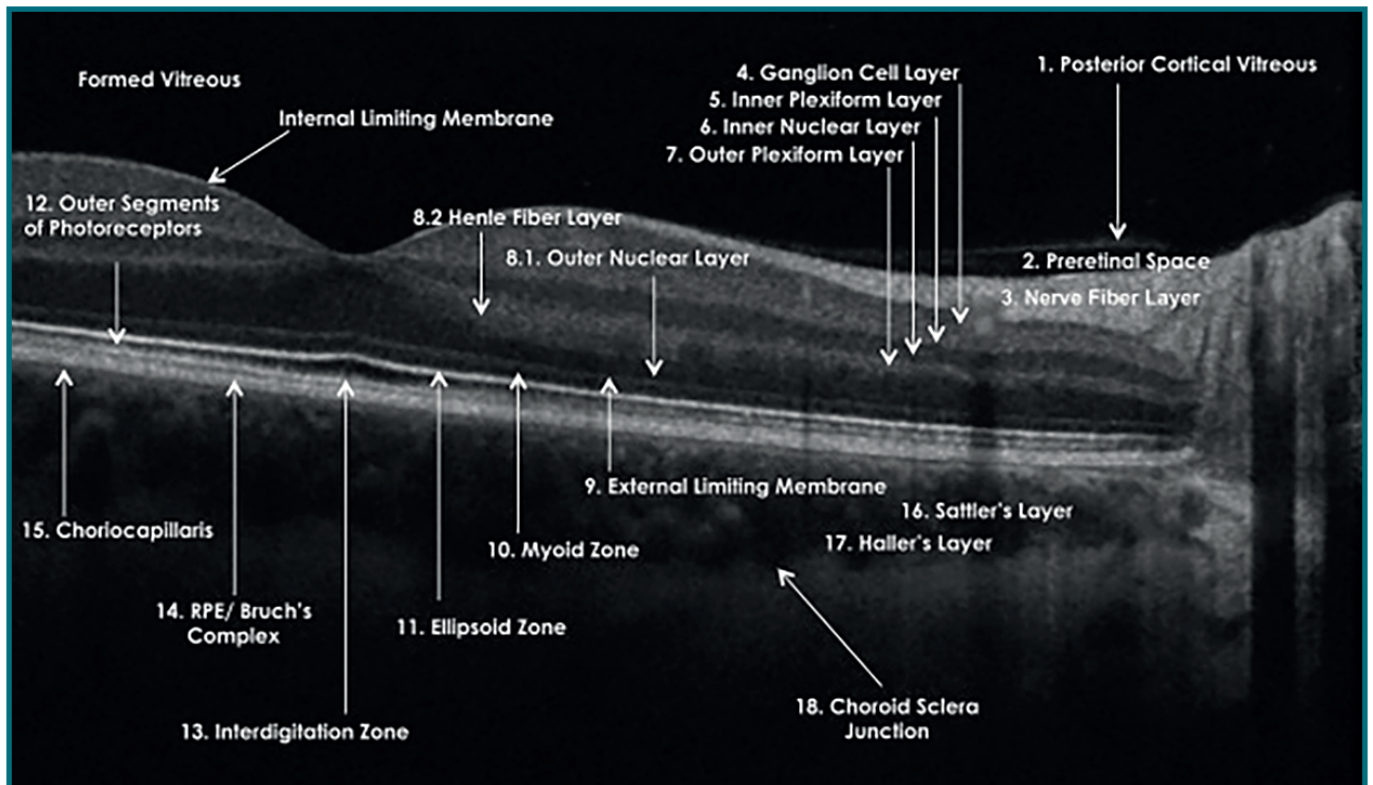


Fig. 6 - Zeiss Consensus da Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography The INOCT Consensus

vice, Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) e Cirrus HD-OCT (Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA) (Fig. 5, Fig. 6) [16].

- 1 Hyperreflective **Posterior cortical vitreous**
- 2 Hyporefective **Pre-retinal space**
- 3 Hyperreflective **Nerve fiber layer**
- 4 Hyporefective **Ganglion cell layer**
- 5 Hyperreflective **Inner plexiform layer**
- 6 Hyporefective **Inner nuclear layer**
- 7 Hyperreflective **Outer plexiform layer**
- 8 Hyporefective **band Inner half: Henle's nerve fiber layer; outer half: outer nuclear layer**
- 9 Hyperreflective **External limiting membrane**
- 10 Hyporefective **Myoid zone of the photoreceptors**
- 11 Hyperreflective **Ellipsoid zone of the photoreceptors**
- 12 Hyporefective **Outer segments of the photoreceptors**
- 13 Hyperreflective **Cone interdigitation with RPE**
- 14 Hyperreflective **band RPE/Bruch's membrane complex**. On occasion this can be separated into more than 1 band
- 15 Thin layer of moderate reflectivity in inner choroid **Choriocapillaris**
- 16 Thick layer of round or ovalshaped hyperreflective profiles with hyporefective cores in mid-choroid **Sattler's layer**

- 17 Thick layer of oval-shaped hyperreflective profiles with hyporefective cores in outer choroid **Haller's layer**
- 18 Zone at the outer choroid with a marked change in texture in which large circular or ovoid profiles abut a homogenous region of variable reflectivity **Choroidal-scleral juncture**.

#### Retina esterna: interpretazioni tomografiche

Come accennato esiste un accordo consolidato sull'interpretazione tomografica delle strutture dall'interfaccia vitreoretinica fino alla OLM.

Il dominio spettrale OCT visualizza in questa zona quattro bande iperriflettenti retiniche esterne intervallate da tre aree lineari iporiflettenti.

La banda più interna è universalmente accettata e individuata come OLM; la zona iporiflettente appena più esterna è designata come zona mioide.

La seconda banda iperriflettente, più brillante della OLM, inizialmente ed erroneamente è stata accreditata alla giunzione tra il segmento interno ed esterno dei fotorecettori [13,14].

Nel 2011, *Spaide e Curcio*, allineando dati istologici dettagliati e disegni tomografici in scala degli strati retinici esterni, hanno portato prove convincenti per le quali la seconda banda potesse coincidere con i mitocondri nella zona ellissoide, Ellipsoid Zone EZ [15].

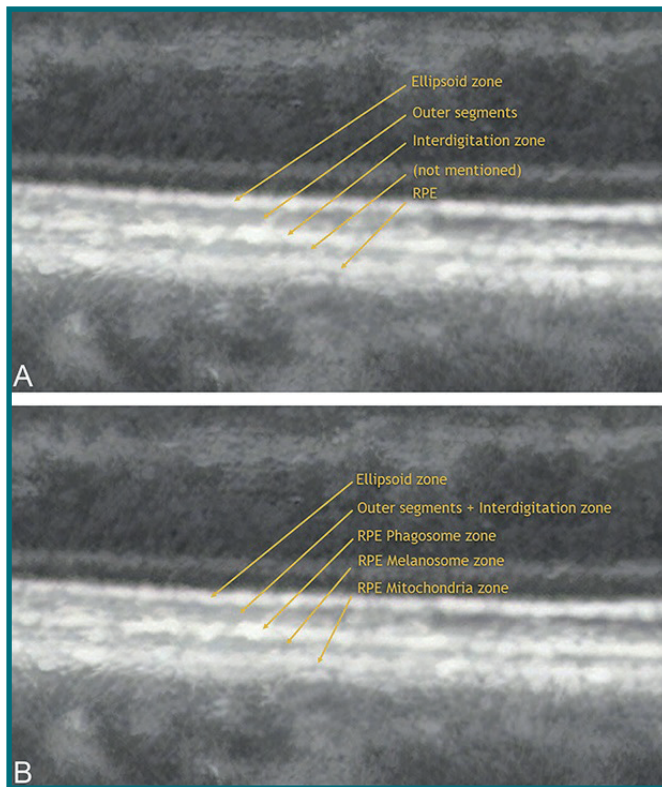


Fig. 7 - A. Bande retiniche esterne come descritte nel IN • OCT Consensus.  
B. Bande retiniche descritte da Cuenca et al.

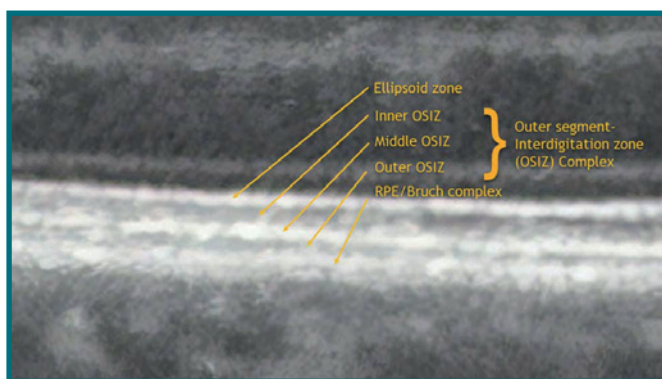


Fig. 8 - Proposta di Steven M. Bloom e Inder P. Singal per la denominazione della retina esterna.

Tale dato è stato in seguito confermato da altri autori e studi [17].

Sempre Spaide e Curcio identificarono la terza banda riflettente con la zona di interdigitazione tra la parte terminale del segmento esterno dei fotorecettori e i microvilli del RPE [17]. Infine la quarta banda iperriflettente è unanimemente interpretata come RPE. Tale schema ha portato alla classificazione 2014 IN•OCT Consensus (Fig. 7a) [16].

La disputa si è accesa sull'origine ed interpretazione della seconda e terza banda. La prima e la quarta banda, come riferito, nel tempo hanno mantenuto la loro

denominazione e consolidato il riscontro istologico.

Cuenca et al., tra gli altri autori, hanno contestato, con studi di immuno-istochimica, la comune interpretazione accreditata del Consensus [18]. I loro studi hanno rilevato corrispondenza della prima e seconda banda, confermate come OLM e EZ, ma offrivano una spiegazione alternativa per le bande 3 e 4 (Fig. 7b).

Questi ricercatori ritengono che i microvilli del RPE avvolgono completamente l'intero segmento esterno dei coni fino a livello dell'EZ [18].

Steven M. Bloom et al. offrono una rilettura dell'immagine tomografica, unificando i segmenti esterni e la zona di interdigitazione nella banda iporiflettente, ben visibile tra le bande 2 e 3. Inoltre propongono, nel loro interessante studio, che l'RPE sia in realtà una banda divisa in tre zone [19]:

- RPE Fagosoma zone
- RPE Melanosome zone
- RPE Mitochondria zone

Queste conclusioni sono state a loro volte contestate da Curcio et al. con una disputa senza fine, solo apparentemente accademica.

Steven M. Bloom et al., nel loro studio del 2021, hanno tratto le loro conclusioni partendo da alcuni casi di corioretinopatia sierosa centrale Central Serous Chorioretinopathy CSC, evidenziando discrepanze nelle varie interpretazioni proposte compreso il Consenso IN • OCT [18,19].

In definitiva la loro valutazione conferma la banda 1 come ELM, la banda iporiflettente immediatamente al di sotto come zona mioide e la banda 2 come EZ. La banda iporiflettente tra le bande 2 e 3 è stata da loro denominata 2-3 HYPO (Hyporeflective), mentre la banda iporiflettente tra la 3 e 4 come 3-4 HYPO (Fig. 8).

Questi autori propongono di raggruppare le tre bande al di sotto di EZ nel complesso OSIZ Outer Segment Interdigitation Zone (Fig. 8, Fig. 9).

Nella loro riorganizzazione classificativa rinominano lo strato 12, photoreceptor outer segments, e 13, interdigitation zone del Consensus IN•OCT rispettivamente come inner OSIZ e middle OSIZ. Infine denominano la zona iporiflettente tra la 3 e 4 come outer OSIZ, non individuata nel IN•OCT Consensus, e indicata come "not mentioned" [19].

Le bande iperriflettenti perifoveali 2 a 4 e le zone iporiflettenti hanno spessori simili, tra 12 e 20 µm, in accordo con Spaide e Curcio; le zone ipo ed iperriflettenti della retina esterna hanno uno spessore medio di 15 µm [21,22].

Il complesso trilaminare, segmento-zona di interdigita-



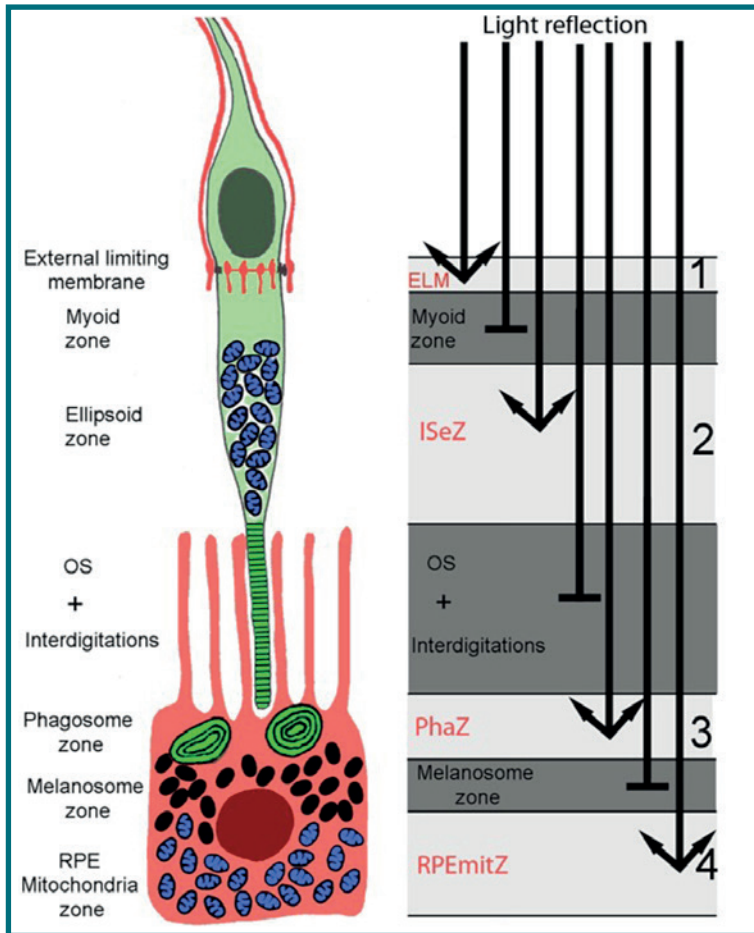


Fig. 9 - Disegno schematico della retina esterna. IS inner segment, ISeZ inner segment ellipsoid zone, OPL outer plexiform layer, OS outer segment, PhaZ phagosome zone, RPE etinal pigment epithelium, RPEmitZ retinal pigment epithelium mitochondria zone. (by Nicolas Cuenca et al. *Ophthalmology* VOLUME 125, ISSUE 3, P407-422, MARCH 01, 2018).

zione OSIZ, identificato e così denominato da Steven M. Bloom et al., dovrebbe pertanto avere uno spessore di 45  $\mu\text{m}$  circa [19].

### MLE performance

Le giunzioni nel RPE sono composte da TJ Tight Junctions, AJ Adherens Junctions e desmosomi.

TJ e AJ differiscono per la costituzione proteica, organizzazione spaziale e la permeabilità [19,20].

Le TJ sono localizzate nella parte apicale delle cellule del RPE, composte da una complessa unione di proteine eterogenee, come le occludine, le claudine e le JAM Junctional Adhesion Molecules. Inoltre, proteine intracellulari formano la Zonula Occludens ZO, di collegamento ad un citoscheletro di actina, che fornisce integrità strutturale alle cellule. Nella retina dei vertebrati AJ e desmosomi sono stati reperiti nella OLM. Le porzioni apicale delle cellule del Müller sono tra loro insieme connesse ai segmenti interni dei fotorec-

tori, concorrendo a formare la OLM. Sandeep Saxena et al. sottolineano come OLM ed EZ siano fondamentali nella comprensione funzionale dei danni in corso di edema maculare diabetico DME diabetic macula edema [23].

All'aumento di VEGF si associa una maggiore distruzione di queste due zone riscontrabile con SD-OCT; inoltre l'integrità della OLM risulta un requisito essenziale per la conservazione strutturale della zona EZ. Concludono riferendo che la terapia con Anti-VEGF porta al ristabilimento della barriera emoretinica dovuta ad OLM e che il ripristino strutturale di OLM precede quello di EZ [22,23].

G Landa et al., in uno studio del 2012, affermano che la integrità di OLM era un fattore critico per il ripristino strutturale dello strato dei fotorecettori, un dato di importante previsione, dopo chirurgia del MH, per il miglior risultato visivo (Fig. 9) [24].

Spitznas M., già nel lontano 1970, studiò e mise in evidenza al microscopio elettronico la OLM, rilevandone la funzione essenzialmente meccanica, basata sulla connessione tra i segmenti interni dei fotorecettori e le circostanti cellule del Müller tramite Zonule adherentes, a loro volta connesse le une alle altre [25].

Ojima Y et al. studiando la CSC evidenziano che al ripristino della linea IS/OS corrisponde un recupero visivo mentre nei casi a prognosi sfavorevole tale ripristino non si evidenzia [26].

Maheshwary AS et al., confermando gli studi sul DME, come quello di Sandeep Saxena et al., affermano che la distruzione delle giunzioni IS/OS è un fattore predittivo molto importante per l'acuità visiva in questi pazienti [27].

### Conclusioni e considerazioni

Nel 2014, come abbiamo descritto, un gruppo di esperti internazionali di OCT è giunto a un consenso sulla terminologia più appropriata da adoperare per gli strati retinici visualizzati [15]. In quel Consensus il termine "zona" è stato riferito a regioni anatomiche prive di correlazione istopatologica con uno specifico strato retinico, mentre il termine "banda" è stato riservato a aree tomografiche con una correlazione istologica accertata. Le zone e bande della retina esterna erano così denominate e caratterizzate:

- 1) Membrana limitante esterna OLM, banda posizionata tra i nuclei dei fotorecettori internamente e i relativi segmenti interni esternamente; è formata dai complessi

- giunzionali delle cellule di Müller con i fotorecettori.*
- 2) *La Zona Ellissoide EZ, precedentemente indicata come giunzione tra i segmenti interni/segmenti esterni dei fotorecettori IS/OS; è formata principalmente da mitocondri dello strato ellissoide della porzione esterna dei segmenti interni dei fotorecettori. In una fovea normale, EZ ha una distanza inferiore da OLM rispetto alla distanza da RPE.*
  - 3) *La Zona di Interdigitazione IZ, corrispondente al cilindro di contatto tra gli apici delle cellule RPE che racchiudono parte dei segmenti esterni del cono; precedentemente indicato come COST Cone Outer Segment Tips o ROST Rod Outer Segment Tips punte del segmento esterno dell'asta, non è sempre distinguibile dallo strato RPE sottostante, anche nei soggetti normali.*
  - 4) *La banda dell'epitelio pigmentato retinico formata da RPE e membrana di Bruch, di solito indistinguibili con SD-OCT.*

È opinione diffusa che il danno o l'interruzione dei fotorecettori possa essere visualizzato con OCT come perdita di integrità delle bande OLM, EZ e IZ [14,28]. Attenuazione, discontinuità o interruzione di queste bande sono correlate in molte malattie retiniche come probabili biomarkers distintivi per disfunzione o danno dei fotorecettori [27→30]. Inoltre, è stato ravvisato che le strutture tomografiche OLM, EZ, IZ nelle maculopatie degenerative, subiscono danni in modo interdipendente. Il loro coinvolgi-

mento non è casuale: la banda a subire per prima una disorganizzazione è IZ, segue EZ ed infine OLM [31]. Questi dati sono parziali, verificati in studi non recenti sulla retinopatia pigmentosa e sul distacco di retina [31→33].

Il ripristino dei fotorecettori dopo chirurgia maculare, sembra avvenire nell'ordine opposto.

La zona che comprende la OLM è stata segnalata come la prima a recuperare dopo la chiusura del foro maculare; il suo recupero è stato considerato un segno indiretto di integrità fotorecettoriale e delle cellule di Müller [34].

I risultati con OCT evidenziano anche che il recupero dell'EZ è limitato alle aree retiniche dove OLM è integra, e il ripristino di IZ è osservato solo in presenza di riflettenze inerenti EZ e OLM intatti dopo interventi chirurgici per foro maculare o membrana epiretinica [35,36].

Questi risultati suggeriscono che la presenza di OLM intatta in area foveale sia necessaria per completare il ripristino delle altre microstrutture dei fotorecettori. Le proposte di classificazione esposte non sono estranee al tentativo di reperimento di biomarkers retinici.

Una più accurata individuazione tomografica, collegata a migliori performance dei device, non potrà che aiutare nella diagnosi precoce e nel timing terapeutico per arrivare più efficacemente ad interrompere la sequela degli eventi cellulari che caratterizzano le più diffuse e importanti alterazioni maculari. ■

## REFERENCES

- 1) Lucente A. Biomarkers & Spessore Retinico. [www.ofthalmologiadomani](http://www.ofthalmologiadomani), Anno XI - 2020.
- 2) Lucente A. Cellule retiniche della glia & membrana limitante interna. [www.ofthalmologiadomani.it](http://www.ofthalmologiadomani.it), Anno XII - 2021.
- 3) Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254 (5035):1178-1181.
- 4) Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, et al. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med*. 2001;7(4):502-507.
- 5) Viores SA. Assessment of blood-retinal barrier integrity. *Histology and Histopathology*, vol. 10, n. 1, 1995, pp. 141-154.
- 6) Pardiante G et al. Blood-retinal-barrier, in Mimbar. *Ilmiah Oftalmologi Indonesia*, vol. 2, 2005, pp. 68-69.
- 7) José Cunha-Vaz. The Blood-Retinal Barrier in Retinal Disease. *European Ophthalmic Review*, 27 October 2009.
- 8) Andrea Trost, Daniela Bruckner, Francisco J Rivera, Herbert A Reitsamer. Pericytes in the Retina. *Adv Exp Med Biol*, 2019;1122:1-26.
- 9) Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function, *Physiol Rev*, 2005;85:845-81.
- 10) A. Lucente. EPR & AMD. *Oftalmologia domani*, N. 1 - Anno 2017.
- 11) Gloesmann M, Hermann B, Schubert C, et al. Histologic correlation of pig retina radial stratification with ultra high resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1696-703.
- 12) Anger EM, Unterhuber A, Hermann B, et al. Ultrahigh resolution optical coherence tomography of the monkey fovea. Identification of retinal sublayers by correlation with semithin histology sections. *Exp Eye Res* 2004; 78:1117-25.
- 13) Spaide RF. Questioning optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2012; 119:2203-4.
- 14) Van de Kraats J, Berendschot TT, van Norren D. The pathways of light measured in fundus reflectometry. *Vision Res*. 1996;36(15):2229-2247.
- 15) Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina*. 2011;31(8):1609-1619.
- 16) Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, et al. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN\*OCT consensus. *Ophthalmology* 2014; 121:1572-1578.

## REFERENCES

- 17) Litts KM, Zhang Y, Freund KB, Curcio CA. Optical coherence tomography and histology of age-related macular degeneration support mitochondria as reflectivity sources. *Retina* 2018; 38:445–461.
- 18) Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Pinilla I. Cellular characterization of OCT and outer retinal bands using specific immunohistochemistry markers and clinical implications. *Ophthalmology* 2018; 125:407–422.
- 19) Steven M. Bloom, Inder P. Singal. Revised Classification of the optical coherence tomography outer retinal bands based on central serous chorioretinopathy analysis. *Retina* 41:181–188, 2021.
- 20) Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev*. 2001; 2:285–293.
- 21) Koch S, Nusrat J. Dynamic regulation of epithelial cell fate and barrier functions by intercellular junctions. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1165:220–227.
- 22) Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina* 2011; 31:1609–1619.
- 23) Sandeep Saxena, Levent Akduman, Carsten H. Meyer. External limiting membrane: retinal structural barrier in diabetic macular edema. *International Journal of Retina and Vitreous* volume 7, Article number: 16 (2021).
- 24) G Landa, RC Gentile, PMT Garcia, TO Muldoon, RB Rosen. External limiting membrane and visual outcome in macular hole repair: spectral domain OCT analysis. *Eye* (2012) 26, 61–69.
- 25) Spitznas M. The fine structure of the so-called outer limiting membrane in the human retina. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1970; 180(1): 44–56.
- 26) Ojima Y, Tsujikawa A, Yamashiro K, et al. Restoration of outer segments of foveal photoreceptors after resolution of central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(1):55–60.
- 27) Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, et al. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(1):63–67.
- 28) Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Katome T, et al. Photoreceptor impairment and restoration on optical coherence tomographic image. *J Ophthalmol* 2013; 2013:518170.
- 29) Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:1309-16.
- 30) Hagiwara A, Mitamura Y, Kumagai K, et al. Photoreceptor impairment on optical coherence tomographic images in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2013;97(2):237-8.
- 31) Aizawa S, Mitamura Y, Hagiwara A, et al. Changes of fundus autofluorescence, photoreceptor inner and outer segment junction line, and visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38(6):597-604.
- 32) Sakai T, Calderone JB, Lewis GP, et al. Cone photoreceptor recovery after experimental detachment and reattachment: An immunocytochemical, morphological, and electrophysiological study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(1):416-25.
- 33) Milam A, Li Z, Cideciyan A, Jacobson S. Clinicopathologic effects of the Q64ter rhodopsin mutation in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(5):753-65.
- 34) Bottoni F, De Angelis S, Luccarelli S, et al. The dynamic healing process of idiopathic macular holes after surgical repair: A spectral-domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4439-46.
- 35) Ooka E, Mitamura Y, Baba T, et al. Foveal microstructure on spectral-domain optical coherence tomographic images and visual function after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 2011;152(2):283-90 e1.
- 36) Shimozono M, Oishi A, Hata M, et al. The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Am J Ophthalmol* 2012; 153:698-704, e1.