

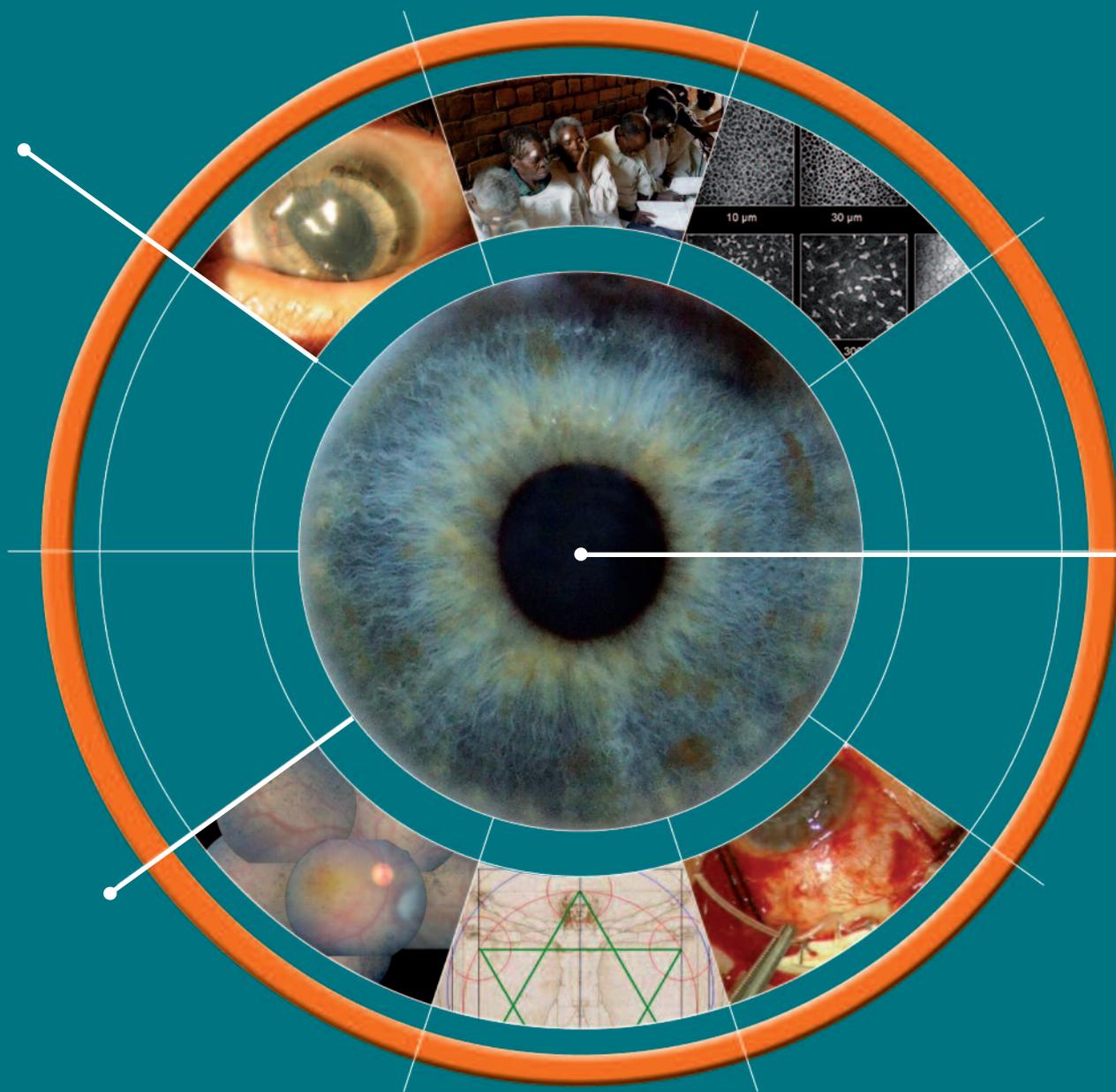
oftalmologia *domani*

Anno II - N. 2 - Maggio/Agosto 2011

rivista quadrimestrale di Oftalmologia

Amaurosi di Leber
Anti VEGF e CATT
Posturologia oculare

Lac e trapianto
Imaging dell'endotelio
5 domande agli ortottisti





In prima linea, la Tua nuova scelta

**Efficacia
e tollerabilità**

in una sola goccia¹

Novità!

LUMIGAN® 0,1
(bimatoprost soluzione oftalmica) 0,1 mg/ml

Prima linea, prima scelta



Riassunto delle caratteristiche del prodotto

LUMIGAN® 0,1

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE LUMIGAN 0,1 mg/ml collirio, soluzione **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** 1 ml di soluzione contiene 0,1 mg di bimatoprost Ecipiente: Un ml di soluzione contiene 0,2 mg di benzalconio cloruro. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Collirio, soluzione. Soluzione incolore o leggermente gialla. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Riduzione della pressione intraoculare elevata nel glaucoma cronico ad angolo aperto e nell'ipertensione oculare negli adulti (come monoterapia o come terapia aggiuntiva ai beta-bloccanti). **4.2 Posologia e modo di somministrazione** La dose consigliata è di una goccia nell'occhio(i) affetto(i), una volta al giorno, da somministrare alla sera. La dose non deve superare una applicazione quotidiana, in quanto somministrazioni più frequenti possono ridurre l'effetto ipotensivo sulla pressione oculare. Nel caso in cui si stiano utilizzando più farmaci oftalmici per uso topico, ciascun farmaco deve essere somministrato a distanza di almeno 5 minuti l'uno dall'altro. **Posologia nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni):** Si sconsiglia l'uso di LUMIGAN nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non vi sono dati sufficienti sulla sicurezza e l'efficacia. **Posologia in pazienti con disfunzione epatica e renale:** LUMIGAN non è stato studiato in pazienti con disfunzione renale, o disfunzione epatica da moderata a grave, pertanto è necessario utilizzarlo con cautela in questi pazienti. In pazienti con un'anamnesi di lieve alterazione epatica o alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e/o bilirubina anormali all'inizio della terapia, bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione non ha determinato effetti avversi sulla funzione epatica in 24 mesi di trattamento. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. LUMIGAN 0,1 mg/ml è controindicato nei pazienti che hanno avuto una precedente presunta reazione avversa al benzalconio cloruro che ha determinato l'interruzione della terapia. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati circa la possibilità di allungamento delle ciglia, imbrunimento delle palpebre e aumento della pigmentazione iridea poiché tali reazioni sono state rilevate durante il trattamento con LUMIGAN. Taluni di questi cambiamenti potrebbero essere permanenti e potrebbero causare differenze di aspetto tra i due occhi quando è solo un occhio ad essere sottoposto a trattamento. Il cambiamento della pigmentazione iridea si verifica gradualmente e può non essere visibile per diversi mesi o anni. A 12 mesi, è stato segnalato un caso di iperpigmentazione iridea con bimatoprost 0,1 mg/ml collirio, soluzione (incidenza dello 0,5%). A 12 mesi, l'incidenza con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione era dell'1,5% e non aumentava nei 3 anni successivi di trattamento (vedere paragrafo 4.8). In alcuni pazienti è stata segnalata la natura reversibile della pigmentazione del tessuto periorbitale. LUMIGAN non è stato studiato in pazienti con funzionalità respiratoria compromessa, pertanto deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti. Negli studi clinici effettuati, in pazienti con un'anamnesi di compromissione della funzionalità respiratoria, non sono stati riscontrati effetti indesiderati respiratori di rilievo. LUMIGAN non è stato studiato in pazienti con blocco cardiaco di grado superiore al primo o insufficienza cardiaca congestizia non controllata. È stato registrato un numero limitato di segnalazioni spontanee di bradicardia o ipotensione con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione. LUMIGAN deve essere usato con cautela nei pazienti predisposti a bradicardia o ipotensione. LUMIGAN non è stato studiato in pazienti affetti da malattie infiammatorie oculari, glaucoma neovascolare, infiammatorio, ad angolo chiuso, glaucoma congenito o ad angolo stretto. L'edema maculare cistoide è stato riscontrato in casi sporadici ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) dopo il trattamento con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione. Pertanto LUMIGAN deve essere usato con cautela nei pazienti che presentano fattori di rischio conosciuti per l'edema maculare (ad es. pazienti afachici, pseudofachici con lacerazione della capsula posteriore). Sono state registrate rare segnalazioni spontanee di riattivazione di precedenti infiltrazioni corneali o infezioni oculari con bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione. LUMIGAN deve essere usato con cautela nei pazienti con precedenti infezioni oculari virali significative (ad es. herpes simplex) o uveite/irite. LUMIGAN 0,1 mg/ml contiene come conservante il benzalconio cloruro (200 ppm), che può essere assorbito da lenti a contatto morbide. A causa della presenza del benzalconio cloruro, si possono anche verificare irritazione oculare e scolorimento delle lenti a contatto morbide. Prima dell'instillazione è necessario rimuovere le lenti a contatto, che possono essere riapplicate 15 minuti dopo la somministrazione. È stato riportato che il benzalconio cloruro, comunemente usato come conservante nei medicinali oftalmici, è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerata tossica. Poiché LUMIGAN 0,1 mg/ml contiene 200 ppm di benzalconio cloruro (quattro volte la concentrazione presente in bimatoprost 0,3 mg/ml collirio), deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da secchezza oculare o la cui cornea potrebbe essere compromessa e nei pazienti che utilizzano diversi colliri contenenti benzalconio cloruro. Inoltre, per questi pazienti è necessario un controllo clinico in caso di uso prolungato del farmaco. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Non sono stati effettuati studi di interazione. Non si prevedono interazioni nell'uomo, in quanto, dopo somministrazione oculare di bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione, le concentrazioni sistemiche di bimatoprost sono estremamente basse (inferiori a 0,2 ng/ml). Il bimatoprost viene biotrasformato attraverso diversi sistemi enzimatici. Negli studi preclinici effettuati, non sono stati riscontrati effetti su enzimi epatici deputati alla metabolizzazione dei farmaci. Negli studi clinici, bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione è stato utilizzato in concomitanza con diversi medicinali oftalmici beta-bloccanti senza alcuna evidenza di interazione. LUMIGAN non è stato valutato, nella terapia aggiuntiva antiglaucomatosa, con agenti diversi dai beta-bloccanti topici. **4.6 Gravidanza ed allattamento** **Gravidanza** Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del bimatoprost in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva a dosi elevate tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). **4.8 Effetti indesiderati** Non sono disponibili dati su reazioni avverse in non in casi di assoluta necessità. **Allattamento** Non è noto se bimatoprost venga escreto nel latte materno. Studi su animali hanno dimostrato che bimatoprost viene escreto nel latte materno. Non è pertanto possibile escludere il rischio per il lattante. Occorre decidere se continuare (o meno) l'allattamento oppure continuare (o meno) la terapia a base di LUMIGAN, tenendo conto dei vantaggi per il neonato derivanti dall'allattamento nonché dei vantaggi per la madre derivanti dalla terapia con LUMIGAN. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** LUMIGAN altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari. Come per altri trattamenti per uso oftalmico, se all'applicazione delle gocce si verifica un transitorio offuscamento della visione, il paziente prima di guidare veicoli o utilizzare macchinari deve aspettare che la visione torni nitida. **4.8 Effetti indesiderati** In uno studio clinico di fase III di 12 mesi, il 38% circa dei pazienti trattati con LUMIGAN 0,1 mg/ml collirio, soluzione è stato interessato da reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'iperemia congiuntivale (prevalentemente di grado da lievisimo a lieve e ritenuta essere di natura non infiammatoria), occorsa nel 29% dei pazienti. All'incirca il 4% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso nello studio di 12 mesi. Le seguenti reazioni avverse sono state riscontrate nel corso di studi clinici effettuati con LUMIGAN 0,1 mg/ml collirio, soluzione. La maggior parte sono stati effetti oculari lievi, e nessuno di tipo grave: Nella Tabella 1 vengono riportate le reazioni avverse molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$) in base alla Classificazione per sistemi e organi, in ordine decrescente di gravità all'interno di ciascuna classe di frequenza.

Tabella 1.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Alterazioni del sistema nervoso	non comuni	cefalea
Disturbi oculari	molto comuni	iperemia congiuntivale
	Comuni	cheratite puntata, irritazione oculare, prurito oculare, crescita delle ciglia
	non comuni	astenopia, offuscamento della vista, disturbi congiuntivali, edema congiuntivale, irite, iperpigmentazione, madarosi
Disturbi gastrointestinali	non comuni	nausea
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	comuni	eritema della palpebra, prurito della palpebra, iperpigmentazione della cute, ipertricosi
	non comuni	secchezza della cute, formazione di crosticine ai margini della palpebra, edema della palpebra, prurito
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	comuni	irritazione del sito di instillazione
	non comuni	secchezza della cute, formazione di crosticine ai margini della palpebra, edema della palpebra, prurito
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	comuni	irritazione del sito di instillazione

Negli studi clinici effettuati, oltre 1.800 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con LUMIGAN 0,3 mg/ml. Associando i dati di fase III in monoterapia ed in terapia aggiuntiva con LUMIGAN 0,3 mg/ml, tra le reazioni avverse verificatesi più di frequente figurano: crescita delle ciglia fino al 45% nel primo anno con una incidenza di nuovi casi che diminuisce al 7% a 2 anni e al 2% a 3 anni, iperemia congiuntivale (prevalentemente di grado da lievisimo a lieve e ritenuta essere di natura non-infiammatoria) fino al 44% nel primo anno con una incidenza di nuovi casi che diminuisce al 13% a 2 anni e al 12% a 3 anni e prurito oculare fino al 14% dei pazienti nel primo anno con una incidenza che diminuisce al 3% a 2 anni e 0% a 3 anni. Meno del 9% dei pazienti ha dovuto sospendere il trattamento a causa di reazioni avverse nel primo anno con una incidenza di nuovi pazienti che interrompono il trattamento del 3% sia a 2 che a 3 anni. Nella Tabella 2 vengono riportate ulteriori reazioni avverse riscontrate nel corso di studi clinici con LUMIGAN 0,3 mg/ml. La tabella include anche le reazioni avverse osservate con entrambe le formulazioni ma con una diversa frequenza. La maggior parte sono stati effetti oculari da lievi a moderati, e nessuno di tipo grave. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Alterazioni del sistema nervoso	comuni	cefalea
	non comuni	capogiri
Disturbi oculari	molto comuni	prurito oculare, crescita delle ciglia,
	comuni	erosione della cornea, bruciore oculare, congiuntivite allergica, blefarite, peggioramento dell'acuità visiva, astenopia, edema congiuntivale, sensazione di corpo estraneo, secchezza oculare, dolore oculare, fotofobia, lacrimazione, secrezione oculare, disturbi visivi, incremento della pigmentazione iridea, imbrunimento delle ciglia
	non comuni	emorragia retinica, uveite, edema maculare cistoide, irite, blefarospasmo, retrazione palpebrale
	non noti	enoftalmo
Alterazioni del sistema vascolare	comuni	ipertensione
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	comuni	pigmentazione della cute perioculare
	non comuni	irsutismo
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	non comuni	astenia
Indagini diagnostiche	comuni	alterazioni nelle prove di funzionalità epatica

4.9 Sovradosaggio Non sono stati riportati casi di sovradosaggio ed è improbabile che si verifichino con l'uso oftalmico. In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere di tipo sintomatico e di supporto. Nel caso LUMIGAN venga ingerito accidentalmente, potrebbe essere utile sapere che: in studi effettuati su ratti e topi della durata di due settimane si è riscontrato che la somministrazione orale di dosi fino a 100 mg/kg/al giorno non ha determinato alcuna tossicità. Tale dose espressa in mg/m² è almeno 210 volte superiore alla dose contenuta in un flacone di LUMIGAN 0,1 mg/ml collirio, soluzione accidentalmente somministrata a un bambino di 10 kg. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, analoghi della prostaglandina, codice ATC: S01EE03 Il meccanismo d'azione con il quale il bimatoprost riduce la pressione intraoculare nell'uomo si esplica nell'aumentare il deflusso dell'umore acqueo sia trabecolare che uveo-sclerale. La riduzione della pressione intraoculare inizia all'incirca 4 ore dopo la prima somministrazione, l'effetto massimo si raggiunge all'incirca entro 8-12 ore. L'effetto dura almeno 24 ore. Il bimatoprost è un potente agente ipotensivo oculare. Esso è una prostamide sintetica, strutturalmente correlata alla prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), ma che non agisce attraverso nessuno dei recettori prostaglandinici conosciuti. Il bimatoprost imita selettivamente gli effetti delle sostanze biosintetiche recentemente scoperte, chiamate prostamidi. Il recettore prostamidico, comunque, non è stato ancora strutturalmente identificato. Durante uno studio cardine di 12 mesi su adulti trattati con LUMIGAN 0,1 mg/ml collirio, i valori della PIO media diurna misurati a ogni visita nel corso del periodo di studio di 12 mesi differivano di non oltre 1,1 mmHg nell'arco della giornata e non superavano mai i 17,7 mmHg. LUMIGAN 0,1 mg/ml collirio contiene il benzalconio cloruro in concentrazione di 200 ppm. Esperienza limitata si ha con l'uso di LUMIGAN in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto pseudoesfoliativo e pigmentario, e glaucoma cronico ad angolo chiuso con ridotta pervia. Durante gli studi clinici non sono stati riscontrati effetti clinicamente rilevanti sulla frequenza cardiaca e sulla pressione sanguigna. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** *In vitro* il bimatoprost penetra bene nella cornea e nella sclera umana. Dopo somministrazione oculare negli adulti, l'esposizione sistemica al bimatoprost è molto bassa senza fenomeni di accumulo nel tempo. Dopo somministrazione giornaliera di una goccia di bimatoprost 0,3 mg/ml in entrambi gli occhi, per un periodo di due settimane, la concentrazione ematica raggiungeva il picco entro 10 minuti dopo l'instillazione e scendeva al di sotto del limite più basso di rilevazione (0,025 ng/ml) entro 1,5 ore dopo la somministrazione. I valori medi di C_{max} e AUC_{0-24h} sono risultati simili al 7° e al 14° giorno, ed erano rispettivamente circa 0,08 ng/ml e 0,09 ng·h/ml; questi valori indicano che si era raggiunta una concentrazione costante di bimatoprost durante la prima settimana di somministrazione oculare. Il bimatoprost viene distribuito moderatamente nei tessuti corporei e il volume sistemico di distribuzione nell'uomo allo steady-state è di 0,67 l/kg. Nel sangue umano, il bimatoprost si trova principalmente nel plasma. Il legame alle proteine plasmatiche del bimatoprost è di circa l'88%. Dopo la somministrazione oculare il bimatoprost risulta il maggiore componente circolante nel sangue, una volta raggiunta la circolazione sistemica. Bimatoprost, sottoposto poi a ossidazione, N-deetilazione e glucuronidazione va a formare diversi metaboliti. Il bimatoprost viene eliminato principalmente tramite escrezione renale, fino al 67% di una dose endovenosa somministrata in volontari sani veniva escreta per via urinaria, il 25% della dose veniva escreta tramite le feci. L'emivita di eliminazione, determinata dopo somministrazione endovenosa, è stata di circa 45 minuti; la clearance totale del bimatoprost è stata di 1,5 l/h/kg. Caratteristiche in pazienti anziani: Dopo due dosaggi giornalieri di bimatoprost 0,3 mg/ml collirio, soluzione, il valore medio di AUC_{0-24h} pari a 0,0634 ng·h/ml di bimatoprost nei pazienti anziani (soggetti di 65 anni o oltre) era significativamente più alto rispetto al valore di 0,0218 ng·h/ml riscontrato in pazienti giovani sani. Questo risultato non è tuttavia importante dal punto di vista clinico in quanto l'esposizione sistemica sia nei soggetti anziani che nei giovani rimaneva, con somministrazioni oculari, molto bassa. Non è stato riscontrato accumulo di bimatoprost nel sangue con il passare del tempo, mentre il profilo di sicurezza era lo stesso sia in pazienti anziani che giovani. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** In studi non-clinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione umana massima, il che depone per una scarsa rilevanza clinica. Nelle scimmie la somministrazione oculare giornaliera di bimatoprost a concentrazioni $\geq 0,3$ mg/ml per un anno, ha causato un aumento della pigmentazione iridea ed effetti periculeri reversibili dose-dipendenti, caratterizzati da un prominente solco superiore e/o inferiore ed allargamento della fessura palpebrale. Il meccanismo di aumento della pigmentazione iridea sembrerebbe dovuto ad una aumentata stimolazione nella produzione di melanina nei melanociti e non all'aumento del numero di melanociti. Non sono state osservate modificazioni funzionali o microscopiche legate agli effetti periculeri, ed è sconosciuto il meccanismo d'azione relativo ai cambiamenti periculeri riscontrati. In una serie di studi *in vitro* e *in vivo* il bimatoprost non si è rivelato mutageno o carcinogeno. Bimatoprost non ha danneggiato la fertilità in ratti a dosi fino a 0,6 mg/kg/al giorno (almeno 10 volte la dose utilizzata per l'uomo). In studi sullo sviluppo dell'embrione/feto sono stati osservati aborti, ma non effetti sullo sviluppo, in topi e ratti a dosi che erano, rispettivamente, almeno 860 o 1.700 volte più alte rispetto alle dosi umane. Queste dosi risultavano in esposizioni sistemiche di almeno, rispettivamente, 33 o 97 volte più alte di quelle indicate per l'uomo. In studi peripartum natali effettuati su ratti, la tossicità materna causava un periodo di gestazione ridotto, morte del feto e diminuzione del peso dei cuccioli, a dosi $\geq 0,3$ mg/kg/al giorno (almeno 41 volte rispetto a quella indicata per l'uomo). Le funzioni neuro comportamentali della prole non erano coinvolte. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Benzalconio cloruro, Sodio cloruro, Sodio fosfato bibasico eptaidrato, Acido citrico monoidrato, Acido cloridrico o sodio idrossido (per regolare il pH), Acqua depurata **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. 4 settimane dopo la prima apertura. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione. **6.5 Natura e contenuto della confezione** Flaconi di colore bianco latte in polietilene a bassa densità con tappo a pistone. Ogni flacone ha un volume di riempimento di 3 ml. Sono disponibili le seguenti confezioni: cartone contenente 1 o 3 flaconi di soluzione da 3 ml. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'AMMISSIONE IN COMMERCIO** Allergan Pharmaceuticals Ireland - Castlebar Road - Westport - Co. Mayo - Irlanda **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'AMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/02/205/003-004 **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** 7 Gennaio 2010 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 01/2010 - REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO: Medicinale soggetto a prescrizione medica. Classe A dispensata dal Servizio Sanitario nazionale. Classe A - SSN. Prezzo al pubblico € 21,98 **Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA):** <http://www.ema.europa.eu>



Via Salvatore Quasimodo, 134/138 - 00144 Roma



iapb

Agenzia Internazionale
per la Prevenzione della Cecità
sezione italiana
onlus

Caro Dottore,

come certamente saprà, l'Agencia Internazionale per la Prevenzione della Cecità – IAPB Italia onlus, è impegnata da molti anni per creare nel nostro Paese una coscienza sanitaria che consideri la prevenzione oculare importante al pari delle altre profilassi. Il raggiungimento di tale obiettivo richiede la collaborazione di tutti gli stakeholders e un grande e costante lavoro nel tempo, capace di incidere sulle abitudini socio-sanitarie dell'uomo. In questa direzione, la Giornata Mondiale della Vista, proclamata dall'OMS e dalla IAPB, che quest'anno viene celebrata in tutto il mondo il 13 ottobre, rappresenta un momento importante per diffondere il messaggio di quanto sia necessario in Italia creare, all'interno delle diverse fasce della popolazione e tra le istituzioni, un'adeguata cultura per la prevenzione della cecità. Per fare questo abbiamo bisogno del suo prezioso aiuto professionale e umano, affinché la gente possa avvicinarsi senza timori o allarmismi ad una visita oculistica di controllo. Pertanto, anche a nome della Società Oftalmologia Italiana, le chiediamo di riservare, per il mese di ottobre 2011, alcune ore del suo lavoro per offrire visite oculistiche gratuite alla popolazione.

L'iniziativa, che ha preso il via due anni fa, prevede una fase in cui sarà nostra cura raccogliere le richieste della popolazione attraverso un numero verde appositamente creato: le persone che vorranno ricevere una visita gratuita, dovranno chiamare il nostro numero verde attraverso il quale riceveranno i suoi recapiti telefonici per fissare l'appuntamento e un numero identificativo.

Sarà quindi messo in contatto soltanto con coloro che rientrano nel numero di visite gratuite che ci avrà indicato. Le chiediamo, pertanto, di comunicarci il numero delle visite oculistiche gratuite che vorrà offrire nel periodo che va dal 1° al 31 ottobre 2011, attraverso una delle seguenti modalità:

- rispedito al nostro indirizzo di posta elettronica iapbitalia@iapb.it, il modulo in formato elettronico che trova allegato alla presente;
- chiamandoci al numero telefonico 800 97 34 89 (oppure 06 36 00 49 29).

Mi preme inoltre segnalarle che, in occasione della Giornata Mondiale della Vista, il 13 ottobre 2011 stiamo organizzando una conferenza stampa presso il Parlamento italiano, per sensibilizzare le istituzioni e richiedere un maggiore impegno da parte di tutti i soggetti pubblici, affinché più nessuno possa perdere totalmente o parzialmente la vista per cause evitabili.

Caro Dottore, contiamo sulla sua preziosa collaborazione per salvaguardare questo meraviglioso bene della vita che è la vista e poter così creare la cultura della prevenzione della cecità per la quale il suo aiuto è indispensabile.

La ringraziamo per questo contributo di civiltà e di umanità che vorrà dare alla salute pubblica e fin d'ora la riteniamo nostro amico e sostenitore delle comuni finalità della nostra organizzazione.

Il Presidente
Avv. Giuseppe Castonovo

Via G. Vico, 1
00196 Roma
tel + 39 06 3600 4929
fax +39 06 3608 6880
sezione.italiana@iapb.it
codice fiscale 80 210 310 589

s o m m a r i o

COSA TROVERETE IN QUESTO NUMERO	P. 6
EDITORIALE	P. 7
Ma di cosa stiamo parlando? <i>di Costantino Bianchi</i>	
REGIONI ITALIANE	P. 11
La Regione Sicilia e i DRG oculistici <i>di Antonio Rapisarda</i>	
DISTROFIE EREDITARIE	P. 13
L'amaurosi congenita di Leber <i>di Luisa Caliendo, Michele Figus, Marco Nardi</i>	
IMAGING CORNEALE	P. 21
L'endotelio nell'imaging corneale <i>di Amedeo Lucente</i>	
MISTERY CASE - PARTE 1	P. 30
Le gioie e i dolori di un trapianto di cornea a scopo terapeutico <i>di Mauro G. Distefano, Antonio Rapisarda, Lorenzo Rapisarda</i>	
QUI AFRICA	P. 31
Cataract case finding <i>di Paolo Angeletti, Michele Angeletti</i>	
ITALIA NEWS	P. 34
BIOMECCANICA	P. 35
La posturologia oculare <i>a cura del dott. Massimo C.G. Ferrari</i>	
ORTOTTICA	P. 41
5 domande agli ortottisti <i>di Emilia Gallo</i>	
EUROPA NEWS	P. 43
MISTERY CASE - PARTE 2	P. 45
Le gioie e i dolori di un trapianto di cornea a scopo terapeutico <i>di Mauro G. Distefano, Antonio Rapisarda, Lorenzo Rapisarda</i>	

oftalmologia**domani**

*Rivista quadrimestrale
di oftalmologia
Anno II - n. 2
maggio/agosto 2011*

**Direttore
Responsabile:**
Costantino Bianchi

Fondatori:
Costantino Bianchi
Antonello Rapisarda

**Redazione
Scientifica:**
Romeo Altafini
Costantino Bianchi
Aldo Caporossi
Emilia Gallo
Amedeo Lucente
Antonello Rapisarda

redazione@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

Iscrizione n. 68
del 15.02.2010
presso il Tribunale
di Milano

Edizione e stampa:
Laserpolver
Via Kramer, 17/19
20129 Milano

*Finito di stampare
nel mese di settembre 2011*

Cosa troverete in questo numero

La rivista continua, quietamente ma senza tentennamenti, il suo processo di sviluppo e consolidamento. Continuiamo a ricevere apprezzamenti e suggerimenti, e di questo siamo molto grati ai colleghi.

Come ogni anno, la IAPB ci ricorda che la Giornata Mondiale della Vista si terrà il 13 ottobre e chiede agli oculisti qualche ora da offrire alla agenzia per effettuare visite di accertamento diagnostico e di indirizzo.

L'editoriale questa volta è dedicato all'utilizzo di farmaci off label nella terapia della Degenerazione Maculare Senile. L'uso al di fuori delle indicazioni previste nella scheda di registrazione AIFA è stato sostenuto da due principali "motori": il primo, la incontrovertibile estrema economicità rispetto a farmaci della stessa famiglia specificamente indicati e registrati; il secondo, una sopposta equivalenza terapeutica. Benché lo studio CATT abbia convalidato anche questa seconda ragione, siccome permangono perplessità e discussioni cerchiamo di fare chiarezza sull'argomento.

La "nota politica" di questo numero riguarda il problema sempre più sentito dei DRG. Il Presidente ed il Vicepresidente della SOSi, Rapisarda ed Avitabile, sono stati ricevuti all'Assessorato Regionale Siciliano della Sanità e forse hanno trovato una "via siciliana" ad una equa e soddisfacente soluzione del problema dei DRG per le intravitreali, le lenti Premium e il regime di ricovero per interventi "pesanti".

Le novità dall'Italia riguardano un progetto portato avanti di conserva tra il Ministro dell'Università e quello della Salute, con il proposito di ridurre la durata globale degli studi di Medicina. Mentre è assai probabile che la durata della Specialità sia ridotta da 5 a 4 anni, ridurre a 5 anni il corso di laurea appare molto più problematico e sicuramente incontrerà forti ostacoli a livello di omologazione europea.

La scuola di Pisa propone una eccellente messa a punto sulla Amaurosi congenita di Leber. Oltre ad una rigorosa puntualizzazione di semeiotica, di aspetti clinici e di diagnostica differenziale, questo articolo pone l'accento sulla evoluzione impressa alla degenerazioni retiniche dai progressi della genetica. L'utilizzo dei carrier virali per "transfectare" la retina con geni riparatori apre at-

traenti e sinora insperate prospettive di terapia risolutiva.

Il contributo di semeiotica avanzata di Amedeo Lucente riguarda questa volta l'endotelio nell'imaging corneale. Supportato come sempre da ampia e convincente iconografia, Lucente svela le difficoltà tecniche e le soluzioni più ingegnose per migliorare il rendering di questa delicata struttura. Come piccolo ma sentito riconoscimento per la passione e l'intelligenza che Amedeo pone nella stesura dei suoi articoli, lo abbiamo cooptato nella Redazione Scientifica.

Paolo Angeletti nelle pagine dedicate all'oculistica in Africa ci svela come è nato, come è stato messo a punto e come funziona un efficacissimo piano di interventistica chirurgica in alcuni Paesi sub-sahariani, denominato CCF (Catarat Case Finding). I risultati hanno quasi del miracoloso, 4000 interventi con buon risultato fatto in un anno da un solo chirurgo.

La posturologia oculare è un argomento che suscita interesse tra gli oculisti, ma pochi ci si orientano. Massimo Ferrari, che da anni cura il centro del San Raffaele dedicato alla posturologia, ce ne svela i misteri.

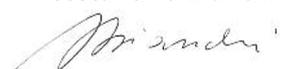
Per quanto riguarda le novità dall'Europa, tra le tante riportiamo l'intenzione, che oramai è un progetto in fase avanzata, di rivedere la Direttiva sulle qualifiche professionali. L'argomento è molto scivoloso, e richiede la massima attenzione da parte di tutti per evitare amare sorprese.

La nostra rivista è aperta a tutte le componenti della Oftalmologia ed è ben lieta di dedicare spazio ai problemi dell'ortottica, sia clinici che "politici". Emilia Gallo ha scritto una concisa ma impegnativa nota di riflessione per chi esercita questa professione, richiamando giustamente tutti ad un maggior impegno personale e diretto, senza rimanere "en attendant Godot" che dovrebbe arrivare more solito dall'empireo delle associazioni di categoria.

Chiude, come al solito, il Mystery Case e, come al solito, in merito non vi diciamo niente, per non rovinarvi la suspense.

Buona lettura!

Costantino Bianchi



Ma di cosa stiamo parlando?

"La degenerazione maculare senile è uno dei più importanti problemi di salute pubblica, e ha effetti devastanti sui pazienti e pesanti conseguenze finanziarie avverse per l'economia." Questa frase l'ha scritta nel 2005 uno dei più grandi esperti di economia sanitaria applicata alla oftalmologia, Gary Brown (*Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:173-186). Secondo i calcoli di Brown (anno 2005) la DMLA nel suo complesso avrebbe comportato una riduzione del PIL degli Stati Uniti di 29.8 miliardi di dollari.

E' cambiato qualcosa da allora? Se sì, probabilmente in peggio. Non che nel 2005 la DMLA fosse considerata malattia di poco conto, anzi. Secondo Brown, se si utilizza il metodo del "time tradeoff" (semplificando, si chiede al paziente quanti anni è disposto a morire prima, pur di vivere fino a quel momento perfettamente sano; è implicito che quanto più la malattia è inabilitante e dolorosa, tanti più saranno gli anni che il paziente è disposto a "lasciare", anche tutti se soffre come un cane) la DMLA si pone tra le malattie più pesanti del genere umano.

Ho ritenuto opportuno premettere tutto questo perché, da qualche anno a questa parte, in casa nostra è in corso una feroce polemica tra chi sostiene che nella "terapia" della DMLA si debbano somministrare per via intravitreale solo ed esclusivamente farmaci registrati per questa indicazione, sulla base di studi clinici controllati che ne abbiano documentato l'efficacia; e tra chi sostiene invece che, essendo stata verificata nella pratica quotidiana sul campo una sostanziale identità di efficacia e di effetti collaterali, si possano usare anche farmaci off label, in quanto questo consente un risparmio enorme, con riduzione dei costi di trattamento come minimo ad 1/30, se non anche ad 1/40 (non sto parlando solo del costo venale del farmaco, come spesso fa semplicisticamente qualcuno).

All'inizio della diatriba, c'era anche un terzo partito (che si notava poco perché non si scagliava sbraitando con la bava alla bocca sul primo microfono a disposizione), il quale riteneva che l'unica risposta sensata e credibile al problema sarebbe venuta dai mitici randomized clinical trial.

Sono passati gli anni, non pochi studi sono stati fatti, certamente non tutti di livello eccelso; seppure con fatica dati abbastanza certi sono stati acquisiti, ma le diatribe continuano. E a questo punto viene appunto da chiedersi: ma di che cosa stiamo parlando?

Una breve cronistoria. Come è noto, la Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE) è la principale causa di cecità incurabile nei Paesi industrializzati. Per anni sono stati tentati trattamenti per la sua forma "umida", la più devastante sotto il profilo funzionale, sino a che l'osservazione occasionale che un paziente -trattato per via sistemica con Bevacizumab per un cancro all'intestino- aveva nettamente migliorato il suo quadro maculare, ha dato il via ad una serie di ricerche su frammenti di anticorpi monoclonali (Fab) in grado di "neutralizzare" una proteina detta VEGF, deputata alla neoformazione vascolare. Da qui il nome anti-VEGF dato alla intera categoria di farmaci.

Nelle more delle sperimentazioni cliniche di alcuni tipi di questi frammenti, e della



di Costantino
Bianchi

conseguente autorizzazione all'uso clinico da parte degli organi tutori (negli Stati Uniti la FDA, in Europa l'EMA, in Italia l'AIFA) moltissimi oculisti in giro per il mondo hanno continuato ad utilizzare per via intravitreale (che nel frattempo si era mostrata più efficace e sicura di quella per via sistemica, gravata da non pochi effetti collaterali) il farmaco che per primo aveva mostrato di essere efficace nelle DMLE umide, cioè il Bevacizumab. I risultati sono stati tanto buoni da convincerli a continuare ad utilizzarlo, nonostante questo farmaco non fosse registrato, e nemmeno confezionato, per l'utilizzo intravitreale. La polemica è esplosa in tutta la sua virulenza quando sono stati approvati per l'utilizzo intravitreale nelle DMLE umide altri due frammenti di anticorpi, che peraltro sono stati commercializzati a costi stratosfericamente superiori a quelli necessari per preparare "artigianalmente" fiale per iniezione intravitreale di Bevacizumab, 0,2-03 ml, partendo dal fialone usato per i tumori intestinali, 16 ml.

Posto che il Bevacizumab sia efficace tanto quanto il Ranibizumab per il trattamento della DMLE, esso presenta un costo nettamente inferiore (in Italia €50-100 la fialetta di Bevacizumab, rispetto ai €2020 la fialetta di Ranibizumab). Le problematiche legate all'uso off label di un farmaco, che certamente implica un rischio medico-legale, hanno però fatto sì che l'utilizzo del farmaco più costoso prendesse comunque piede.

I fabbricanti del Ranibizumab sostengono che il questo farmaco è il migliore, e che la sua superiorità è tale da giustificare un costo annuo della terapia di circa 15.000€ contro uno di circa 300€ per il Bevacizumab.

Chi non è addetto ai lavori potrebbe stupirsi del perché i fabbricanti del Bevacizumab per difendere il loro prodotto non abbiano dato il via a studi tesi a dimostrare che questo farmaco è altrettanto efficace, ma ignorano o dimenticano un piccolo particolare: ambedue i frammenti di anticorpi sono stati sviluppati dalla Genentech, attualmente acquisita dalla svizzera Roche. Visto che Genentech per sviluppare il Ranibizumab, partendo proprio dal Bevacizumab, ha speso oltre un miliardo di dollari, è chiaro anche ad un bambino che essa non ha alcun interesse a incoraggiare l'uso di un altro suo farmaco che costa 40-50 volte meno.

Tuttavia, siccome la spesa per la DMLE incide in maniera sensibile addirittura sul PIL, come ho già detto, l'agenzia pubblica statunitense NEI ha ritenuto indispensabile dare il via ad uno studio, il CATT, a prova di ogni critica, per paragonare i due farmaci. L'acronimo sta a significare: "Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials".

Naturalmente il CATT non è l'unico studio di questo tipo, perché quelli che hanno valutato comparativamente il Bevacizumab rispetto al Ranibizumab sono oltre 20. A parte che in un Editoriale non si può parlare di tutti, gli altri studi hanno limitazioni e pecche metodologiche più o meno rilevanti, e alcuni considerano solo l'aspetto economico; importantissimo, in questo caso, ma non dirimente per valutare l'aspetto della rispettiva sicurezza ed efficacia. Il CATT è uno studio metodologicamente ben costruito, soprattutto promosso e gestito da una agenzia statale indipendente dall'industria, anche se per ora i dati che può fornire sono solo sul breve periodo, e sicuramente si dovrà attendere un congruo periodo di anni prima di tirare conclusioni veramente definitive. Infatti, il vero grosso limite del CATT è che per ora può fornire solo dati ad un anno. Questi dati tuttavia sono già di per loro abbastanza eloquenti.

Essi hanno appurato che il Bevacizumab iniettato una volta al mese è equivalente al Ranibizumab iniettato una volta al mese, con un guadagno rispettivamente di 8 e di 8,5 lettere di ottotipo. Nei pazienti in cui il farmaco veniva iniettato "al bisogno", in funzione del quadro clinico, (principalmente visus e esame OCT), nel gruppo trattato con Bevacizumab il guadagno è stato di 5.9 lettere, in quello trattato con Ranibizumab di 6.8 lettere. La differenza tra trattamento mensile o al bisogno non si è dimostrata

statisticamente significativa, anche se sembra lievemente migliore nei trattamenti mensili. Per quanto riguarda i dati OCT, la riduzione dello spessore retinico è risultata più evidente nei trattati con Ranibizumab mensile (196 micron) rispetto agli altri gruppi (da 152 a 168), con debole significatività statistica.

La incidenza di effetti collaterali gravi, tali da richiedere una ospedalizzazione, è stata più elevata con Bevacizumab (24%) rispetto al Ranibizumab (19%) con una frazione di rischio di 1,29, ma con limiti di confidenza al 95% talmente ampi (da 1,01 a 1,66) da far concludere agli autori che il campione esaminato, anche se comprende 1208 pazienti, non ha la "potenza" sufficiente per valutare correttamente la diversa incidenza di effetti collaterali, vista anche la loro relativa sporadicità. Problema nel problema, si sono evidenziati per ambedue i farmaci effetti collaterali inattesi, nel senso che non sono classificabili nelle usuali controindicazioni all'uso di questo tipo di farmaci.

Quindi, questo RCT ci conferma che ambedue i farmaci sono efficaci nella DMLE "umida" e che il "prezzo" da pagare usando quello meno costoso è una lieve maggior incidenza (circa il 5%) di effetti collaterali di un certo peso. Per contro, c'è chi ha fatto subito quattro conti e ha stabilito che in Australia, ove il Ranibizumab è l'unico farmaco utilizzabile nell'ambito del locale Sistema Sanitario Nazionale, 130.000 intravitreali sono costate al contribuente 220 milioni di dollari. Se si fosse usato il Bevacizumab, si sarebbero risparmiati 214 milioni di dollari. Sono cifre che si commentano da sole.

Finite le polemiche e le diatribe, dunque? Nemmeno per sogno. E il bello è che mentre i legalisti non vogliono sentir parlare di terapie "a costo sostenibile", ma affermano esplicitamente che ai pazienti bisogna dare solo il meglio a qualsiasi costo, gli empiristi in nome del risparmio non reputano rilevanti alcune segnalate manchevolezze della terapia meno costosa, anche se documentate.

Vediamo di chiudere il discorso proprio cercando di stabilire una volta per tutte di che cosa stiamo parlando.

La degenerazione maculare senile non è una mucopolisaccaridosi, prevalenza 1 su 50-100.000. Con l'invecchiamento generale della popolazione un ottimo lavoro di Piermarocchi e coll. ha stimato che in Italia la popolazione oltre i 61 anni presenti una ARMD lieve nel 62,7% dei soggetti e grave nel 4,1%. La stima è di una prevalenza attuale di 800.000- 1.000.000 pazienti. Pertanto, qualsiasi terapia venga proposta per una malattia con questa prevalenza deve essere in primo luogo efficace, in secondo luogo deve avere un costo sostenibile. Se i signori della Genentech, e poi della Roche, pensavano di aver fatto il business del secolo con gli anti-VEGF, hanno sbagliato grossolanamente i loro conti. Io posso fare il collirio antibiotico migliore al mondo, ma non posso pensare di metterlo sul mercato ad un milione di euro al flaconcino.

Da che esiste la medicina, esistono farmaci più efficaci/sicuri ma più costosi e farmaci meno efficaci/sicuri ma meno costosi, e nessuno ha mai negato il diritto di esistere a questi ultimi. Esempio tipico i betabloccanti rispetto agli analoghi delle prostaglandine e, fuori dal nostro campo, gli antiacidi rispetto agli inibitori di pompa protonica. Se ci limitiamo a considerare il problema sotto questo profilo, la diatriba non ha alcuna ragione di essere. Solo chi ha perso il bene dell'intelletto o è in totale malafede può pensare sia giustificato e necessario spendere 220 milioni invece di 6 (37 volte tanto) per guadagnare mediamente poco meno di una lettera (non una riga!!) all'ottotipo.

Il discorso invece è assai diverso se si prendono in considerazione i possibili effetti collaterali. Anche qui però bisogna chiarire di cosa si parla. Se fossimo davanti alla scelta tra un farmaco estremamente costoso, ma senza nessun effetto collaterale, le cose si complicherebbero un poco. Qui però siamo davanti ad un farmaco molto

costoso che, invece che un 24% di effetti collaterali seri, ne ha "solo" il 19% (per inciso, significatività statistica appena rilevabile, $p=0.04$). Nello studio CATT, il gruppo in trattamento con Bevacizumab ha avuto 290 complicanze sistemiche serie, quello in terapia con Ranibizumab 229; differenza 61 casi in più nel primo gruppo.

Se volessimo continuare a fare un discorso di pura economia sanitaria, anche se a questo punto diventerebbe di un cinismo rivoltante, dovremmo dire che qualsiasi sistema sanitario non esiterebbe un momento a risparmiare 214 milioni pur sapendo di dover poi fronteggiare una sessantina di eventi gravi in più. 214 diviso 61 fa 3.5 milioni disponibili per ciascuno di questi malati; sembrerebbe una cifra che permette di fronteggiare ogni evenienza.

Però non è corretto, o meglio non è esaustivo, impostare il problema in questo modo. Chiediamo aiuto ad un altro studio, sempre di confronto tra farmaci antiVEGF ma in questo caso per il trattamento dell'edema maculare, studio che però ha valutato il costo/beneficio ed il "valore aggiunto", quindi ha tenuto conto anche di eventuali eventi avversi insorti a causa della terapia e del loro costo. Da questo studio veniamo a sapere che un QALY guadagnato viene a costare \$ 15.867 con il Ranibizumab e \$2.613 con il Bevacizumab (Smiddy, Ophthalmology 2011, articolo in corso di stampa).

Come è facile constatare, il rapporto di costi non è più da 1 a 40, ma più o meno da 1 a 6; però la differenza resta, è ancora molto marcata, e - come detto - in questo caso dovrebbe prendere in considerazione tutti gli aspetti del problema, quindi anche gli effetti collaterali (questi ultimi, infatti, fanno notevolmente salire il costo di un QALY, perché peggiorano la qualità della vita).

Ciò stabilito, possiamo passare a qualche osservazione conclusiva. Probabilmente non era necessario ad andare a verificare una cosa che più o meno era sotto gli occhi di tutti quelli che utilizzano questi farmaci, salvo gli accecati dai preconcetti, e cioè che la differenza di efficacia tra Bevacizumab e Ranibizumab è minima, ammesso che esista. Però adesso lo studio, grazie a Dio, c'è, i risultati non sono equivoci e almeno questa ragione del contendere è stata eliminata. Uno studio come il CATT ha invece un enorme valore perché ha riportato analiticamente gli effetti collaterali di questi farmaci, e consentirà quindi di procedere ad una selezione più mirata ed efficace dei pazienti da sottoporre a terapia. Per esempio, seppure senza significatività statistica, il Bevacizumab sembra dare più effetti sistemici (oltre ad essere un poco meno efficace) se usato "al bisogno" e non a cadenza mensile. Visto che il costo del trattamento lo consente, si potrebbe benissimo evitare l'uso "al bisogno" e imporre l'uso a cadenza fissa.

Infine, non dovrebbe essere impossibile per gli esperti di economia sanitaria, utilizzando i dati del CATT, valutare a posteriori il rapporto costi/benefici dei due trattamenti, tenendo quindi conto anche del "costo" degli effetti collaterali, senza bisogno di impostare un altro studio ad hoc.

Dopo di che, speriamo che la rissa si quieti. A tutti quei pazienti che non presentano i fattori di rischio al trattamento (pazienti che dovranno essere meglio individuati nel corso degli anni con una metanalisi che tenga conto solo di questo aspetto, la quale includa quindi tutti gli studi controllati fatti sul Bevacizumab a prescindere dalla patologia trattata) si faccia la terapia che costa meno, riducendo al minimo possibile i rischi per loro e con notevole minore aggravio per le tasche dei contribuenti; e si riservi invece quella che costa di più a quei pazienti che presentano tali fattori di rischio.

La Regione Sicilia e i DRG oculistici

di Antonio Rapisarda

Con il decreto del 5/12/2010 della Regione Sicilia sono stati indicati i DRG ad alto rischio di non appropriatezza in regime di degenza ordinaria e le percentuali di prestazioni che potranno continuare ad essere erogate in regime di Ricovero ordinario o da trasferire in DH o in Day service.

I DRG oculistici chirurgici sono in tutto sette. In essi affluiscono tutti i pazienti che sono sottoposti ad un intervento chirurgico. I DRG oculistici medici sono in tutto sei. In essi affluiscono tutti i pazienti la cui patologia non richiede un intervento chirurgico.

Per quanto attiene all'Oculistica nell'Allegato 1 del Decreto, sono indicati i seguenti DRG da trasferire in day hospital con le relative percentuali:

DRG Descrizione	% in ricovero Ordinario	% in Day Hospital
036 Interventi sulla retina	40%	60%
038 Interventi primari sull'iride	45%	55%
041 Interventi sulle strutture extraoculari eccetto l'orbita, età < 18	15%	85%
042 Interventi sulle strutture intraoculari eccetto retina, iride e cristallino	10%	90%
047 Altre malattie dell'occhio, età > 17 senza cc.	20%	80%

Nell'Allegato 2 viene indicato un DRG da trasferire in regime di day service:

040 Interventi sulle strutture extraoculari eccetto l'orbita, età > 17 Service		
% Day service	% Ordinario	% DH
95%	5%	0%

Le percentuali indicate dovranno essere raggiunte progressivamente nel biennio 2011-2012.

Potranno continuare ad essere rese in regime di ricovero ordinario, nel limite massimo previsto nei due allegati, le prestazioni in emergenza – urgenza, nonché quelle rese a pazienti che abbiano: età < 17 anni e > 70 anni; gravi co-morbilità; domicilio distante più di 50 km dalla struttura.

Già ad un esame superficiale appare evidente che quasi tutta la patologia oculistica che necessita di procedura chirurgica è a rischio di non appropriatezza in regime di ricovero ordinario. Considerando infatti che già il DRG 039 (interventi sul cristallino) è stato da tempo trasferito in Day service, ne consegue che praticamente tutti i DRG chirurgici oculistici sono a rischio di inappropriatezza. Solamente il DRG 037 (interventi sull'orbita) è considerato appropriato per il ricovero ordinario; esso però riguarda una quota minima rispetto alla totalità di interventi che si eseguono in U.O.C. di Oftalmologia.

Ne consegue che, alla luce delle modeste percentuali di prestazioni permesse in regime di ricovero ordinario, appare difficile e rischioso potere gestire in day hospital pazienti che necessitano di interventi sulla retina, di trapianto di cornea, di interventi di glaucoma. A rendere più complicate le cose, va ricordato che la grande maggioranza dei pazienti in regime di ricovero ordinario sono pazienti chirurgici, tant'è che un indice di valutazione di cui si tiene conto in un reparto chirurgico è dato dalla percentuale dei casi chirurgici sul totale dei casi ricoverati. Esso non deve essere inferiore all'80%.

Quindi il problema della non appropriatezza riguarda in particolar modo i DRG chirurgici.

Poiché, comprensibilmente, c'è stata una generale levata di scudi da parte degli oftalmologi siciliani contro queste imposizioni, la Società Oftalmologica Siciliana, nella persona del suo Presidente Rapisarda, ha chiesto ed ottenuto di poter essere ricevuta dall'Assessore Russo per presentare le sue deduzioni e proposte. Oltretutto, vi è il concreto rischio che immediatamente anche altre Regioni si mettano "a rimorchio" di quella Siciliana, in quanto ormai della salute dei pazienti ai politici non importa più niente e l'imperativo categorico è invece quello di ridurre i costi della sanità a zero.

Ecco la lettera inviata all'Assessore:

“La Società Oftalmologica Siciliana (S.O.Si.), che con i suoi trecentocinquanta iscritti, più del 50% dell'intera categoria, è l'Associazione rappresentativa della generalità dei medici oculisti della Regione Sicilia, ha tra le sue finalità la tutela e la salvaguardia della salute visiva della collettività e la tutela e la difesa degli interessi morali e professionali dei Soci.

Tra gli obiettivi della Società Oftalmologica Siciliana vi è quello di interagire con le Autorità Sanitarie Regionali al fine di razionalizzare le prestazioni a solo vantaggio e interesse dei pazienti, degli operatori sanitari e della Pubblica Amministrazione.

Animati da questo spirito ed esclusivamente con tali finalità abbiamo chiesto ed ottenuto di essere ascoltati per esporre il nostro punto su quelle che ci appaiono delle importanti ed attuali criticità.

Dopo brevi e doverose premesse sulle patologie oggetto della presente nota, vengono formulate delle proposte conclusive su:

- 1) rischio di inappropriatazza dei ricoveri ordinari;*
- 2) richiesta di nuova tariffa per iniezioni intravitreali;*
- 3) partecipazione alla spesa per l'utilizzo di lenti premium e fachiche.*

Confidiamo nella collaborazione fattiva di tutte le componenti del Servizio Sanitario Regionale per un proficuo lavoro.”

*Il Presidente Il Vice Presidente Il Segretario
Dr. A. Rapisarda Prof. T. Avitabile Dr. Pietro Colosi*

Abbastanza inusualmente, l'Assessore non solo non ha ignorato questa richiesta, ma ha anche ricevuto il giorno 31 agosto il Presidente Rapisarda, il Vicepresidente Avitabile ed il Segretario Colosi, i quali hanno presentato al funzionario preposto a stabilire il regime dei DRG, la competentissima D.ssa Mulé, le seguenti richieste:

Nuove regole per i DRG di ricovero in oculistica

- 1) Considerare come appropriate per il ricovero ordinario senza limiti di percentuale, per tutti i DRG o almeno per i DRG 036 – 038 – 042, le prestazioni rese:
 - in emergenza – urgenza
 - a pazienti di età < 17 anni e > 70 anni
 - a pazienti con gravi co-morbilità
 - a pazienti di fuori provincia
- 2) Ampliare la percentuale delle prestazioni erogabili in regime di ricovero ordinario per i:
 - DRG 036 (interventi sulla retina) dall'attuale 40% all' 80%
 - DRG 038 (interventi primari sull'iride) dall'attuale 45% all'80%
- 3) Per il DRG 042 escludere dalle prestazioni ad alto

rischio di non appropriatezza per il ricovero ordinario il trapianto di cornea e il glaucoma.

Tali richieste di variazioni appaiono più che giustificate dalla difficile e rischiosa gestione in day hospital degli utenti che necessitano di questi interventi e dal rischio di un insuccesso chirurgico legato alla mancanza di appropriati, frequenti controlli nelle prime 48 ore dopo l'intervento.

Formulazione di un DRG unico che copra a costo fisso i costi comuni totali necessari per la somministrazione intravitreale di un farmaco, stimabili in circa €240. Tali costi non comprendono il costo del farmaco, che è una variabile dipendente dalla scelta del principio attivo (in label o off label)

1. la visita oculistica completa pre-trattamento => codice 95.02 - tariffa 18,36 euro;
2. la valutazione oct => codice 95.05 - tariffa 20 euro;
3. l'angiografia con fluoresceina => codice 95.12 - tariffa 46,48 euro;
4. l'impianto intravitreale => codice 14.75 - al momento non tariffato in regione Sicilia che potrebbe avere una tariffa di 100 euro;
5. la visita oculistica completa post intervento (a 30 minuti) => codice 95.02 - tariffa 18,36 euro
6. la visita oculistica post intervento (a 7/10 giorni) => codice 95.02 - tariffa 18,36 euro
7. la visita oculistica post intervento (a 30 giorni)=> codice 95.02 - tariffa 18,36 euro

Estensione alle lenti intraoculari “premium” del regime di convenzione e compartecipazione già previsto per l'effettuazione degli interventi di Chirurgia refrattiva con laser ad Eccimeri. Si chiede di allargare il campo dei diritti del paziente senza aggravio per il Servizio Sanitario Regionale mediante:

1. compartecipazione alla spesa da parte del paziente che, debitamente informato, chiede che durante l'intervento di cataratta gli venga impiantata una lente premium;
2. compartecipazione alla spesa da parte del paziente che, debitamente informato, chiede che gli venga impiantata una lente fachica per il trattamento dell'anisometropia di grado elevato.

La D.ssa Mulé, dopo aver attentamente ascoltato le proposte dei rappresentanti SOSi, ha ringraziato per l'impegno dimostrato a favore della comunità e, avendo rilevato alcune macroscopiche “incomprensioni” tra operatori e uffici tecnici, tali da far ipotizzare un sostanziale cambiamento nell'atteggiamento dell'Assessorato, ha chiesto una pausa di riflessione per valutare più approfonditamente il problema, anche alla luce dei nuovi elementi apportati.

Il seguito al prossimo numero... ■

L'amaurosi congenita di Leber

di Luisa Caliendo, Michele Figus, Marco Nardi

Oftalmologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

INTRODUZIONE

L'Amaurosi congenita di Leber (ACL) è una distrofia ereditaria della retina caratterizzata da grave compromissione della funzione visiva alla nascita o nella prima decade di vita (1, 2). È stata descritta per la prima volta nel 1869 da Theodore von Leber, un oftalmologo tedesco all'epoca consulente in una scuola di bambini ipovedenti.

Si trasmette secondo un modello autosomico recessivo, anche se sono stati descritti casi con penetranza autosomica dominante (3, 6).

L'ACL rappresenta il 10-18% dei casi di cecità congenita ed ha un'incidenza di due-tre casi ogni centomila neonati (1).

Un esordio severo e precoce, caratterizzato da grave compromissione della funzione visiva, è accompagnato da una eterogeneità fenotipica spiegata in parte da un'alta variabilità genotipica.

PATOGENESI

Fino ad oggi sono state identificate mutazioni in 10 differenti geni coinvolti nella patogenesi dell'Amaurosi congenita di Leber, quali: AIPL1, che è un recettore espresso nei coni, nei bastoncelli e nella ghiandola pineale (7); CRB1, coinvolto nella morfogenesi dei fotorecettori (8); CRX, che è un homeobox fotorecettore-specifico (5-9); GUCY2D, che produce una guanilato-ciclastasi espressa specificamente nei fotorecettori (10); RDH12, coinvolto nel metabolismo dei retinoidi (11); RPE65, espresso nell'epitelio pigmentato retinico ed implicato nel metabolismo della vitamina A (12); RPGRIP1, coinvolto nella morfogenesi dei dischi del segmento esterno dei fotorecettori (13); TULP1 (14), IMPDH1 (15) e CEP290 (16) le cui funzioni sono tuttora sconosciute.

La recente disponibilità di un microchip basato sulla tecnica "allele-specific primer extension" determina la possibilità di uno screening di 300 mutazioni note responsabili della malattia (17).

Sebbene tali geni codifichino per proteine con differenti

funzioni nella retina e nell'EPR, i fenotipi ad essi associati sono spesso simili.

Solo un dettagliato esame oftalmologico, in pazienti in cui è stata identificata la mutazione, può consentire di distinguere differenze fenotipiche per determinare una correlazione genotipo-fenotipo.

Hanein, nel 2004, ha proposto uno schema di correlazione genotipo-fenotipo in cui i pazienti erano divisi in due gruppi. Il primo gruppo includeva coloro che presentavano una forma congenita o precoce di distrofia "cone-rod" con mutazioni in GUCY2D, AIPL1 e RPGRIP1, mentre il secondo gruppo era costituito da pazienti affetti da una più tardiva e progressiva distrofia "cone-rod" con mutazioni in RPE65, TULP1, CRB1 e CRX (18).

Recenti studi (17) di correlazione genotipo fenotipo hanno messo in evidenza che mutazioni nel gene GUCY2D e RPE65 possono causare due distinti fenotipi di Amaurosi congenita di Leber.

I pazienti con mutazione RPE65 a differenza di quelli con mutazione nel gene GUCY2D mostrano un'acuità visiva residua, un campo visivo ancora determinabile e la presenza di una minima risposta fotorecettoriale registrabile all'elettroretinogramma. I pazienti con mutazione GUCY2D presentano, invece, un fenotipo molto severo che mostra una compromissione visiva severa. La riduzione della funzione visiva nei pazienti con mutazione RPE65 avviene solitamente in modo veloce e progressivo, conferendo alla malattia un aspetto clinico molto simile alle forme di retinite pigmentosa autosomica recessiva ad insorgenza precoce (21, 22).

SINTOMI E SEGNI

Le caratteristiche cliniche includono: grave compromissione dell'acuità visiva fino a cecità, movimenti oculari erratici/nistagmo, elettroretinogramma fortemente ridotto o estinto sia per la componente scotopica (per compromissione dei bastoncelli) che fotopica (espressione dell'attività dei coni maculari), segno oculo-digitale di Franceschetti, fondo oculare che può presentarsi da



Fig. 1 - Distrofia tipo "sale e pepe"

apparentemente normale, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, a distrofia tipo "sale e pepe" (Fig. 1) o come "para-arteriolar RPE preservation" (PPRPE) (Fig. 2) fino a distrofia diffusa dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) con accumulo di pigmento tipo Retinite Pigmentosa ed atrofia maculare (Fig. 3).

I sintomi più frequentemente associati sono rappresentati da cecità notturna, fotofobia o da "light gazing" (2).

In aggiunta a tali sintomi, la malattia può presentarsi anche associata a cheratocono, ipermetropia, più raramente a cheratogloba, strabismo, microftalmo, coloboma maculare ed edema del disco ottico (4).

Il segno oculo-digitale di Franceschetti, patognomonico di malattia, si manifesta con tre diversi comportamenti: pressione del bulbo oculare con il palmo della mano ("eye-pressing"), pressione del bulbo oculare con la punta del dito indice introdotta con forza in prossimità dei limiti laterali ossei dell'orbita del globo oculare fino ad arrivare allo spostamento mediale del globo oculare ("eye-poking"), strofinamento del bulbo oculare ("eye-rubbing").

I fattori scatenanti la comparsa dei segni oculo-digitali sono variabili: frustrazione, ansia, noia, stimolazioni eccessive.

I segni di malattia vanno ricercati a livello del fondo

oculare che ha aspetto estremamente variabile: può essere normale, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, ma è più frequentemente caratterizzato da diversi tipi di anomalie. Il reperto di più frequente riscontro è caratterizzato da alterazioni della pigmentazione retinica simili a quelle osservate nei casi di retinite pigmentosa, una retinopatia ereditaria che presenta alcune analogie cliniche e genetiche con l'ACL (3).

L'evoluzione del quadro fundusoscopico viene distinta in tre stadi: inizialmente vi sono scarsi depositi granulari di pigmento nella zona maculare; dopo qualche anno si evidenziano tipiche lesioni tipo "sale e pepe" nell'area della macula; a partire dall'adolescenza compare un aspetto polimorfo della retina con aree di pigmentazione e di depigmentazione, macula atrofica e marcatamente pigmentata, pallore della papilla ottica.

Oltre alle alterazioni pigmentarie, nella ACL sono descritti anche altri reperti oftalmoscopici quali anomalie vascolari (es. restringimento dei vasi retinici), fondo marmorizzato, colobomi generalmente maculari. la presenza di un "coloboma" maculare è stata per la prima volta descritta da Margolis et al. nel 1977; esso corrisponde istologicamente alla distruzione della regione maculare, pertanto non dovrebbe essere considerato come un vero coloboma (23).

E' importante sottolineare che le caratteristiche del fon-

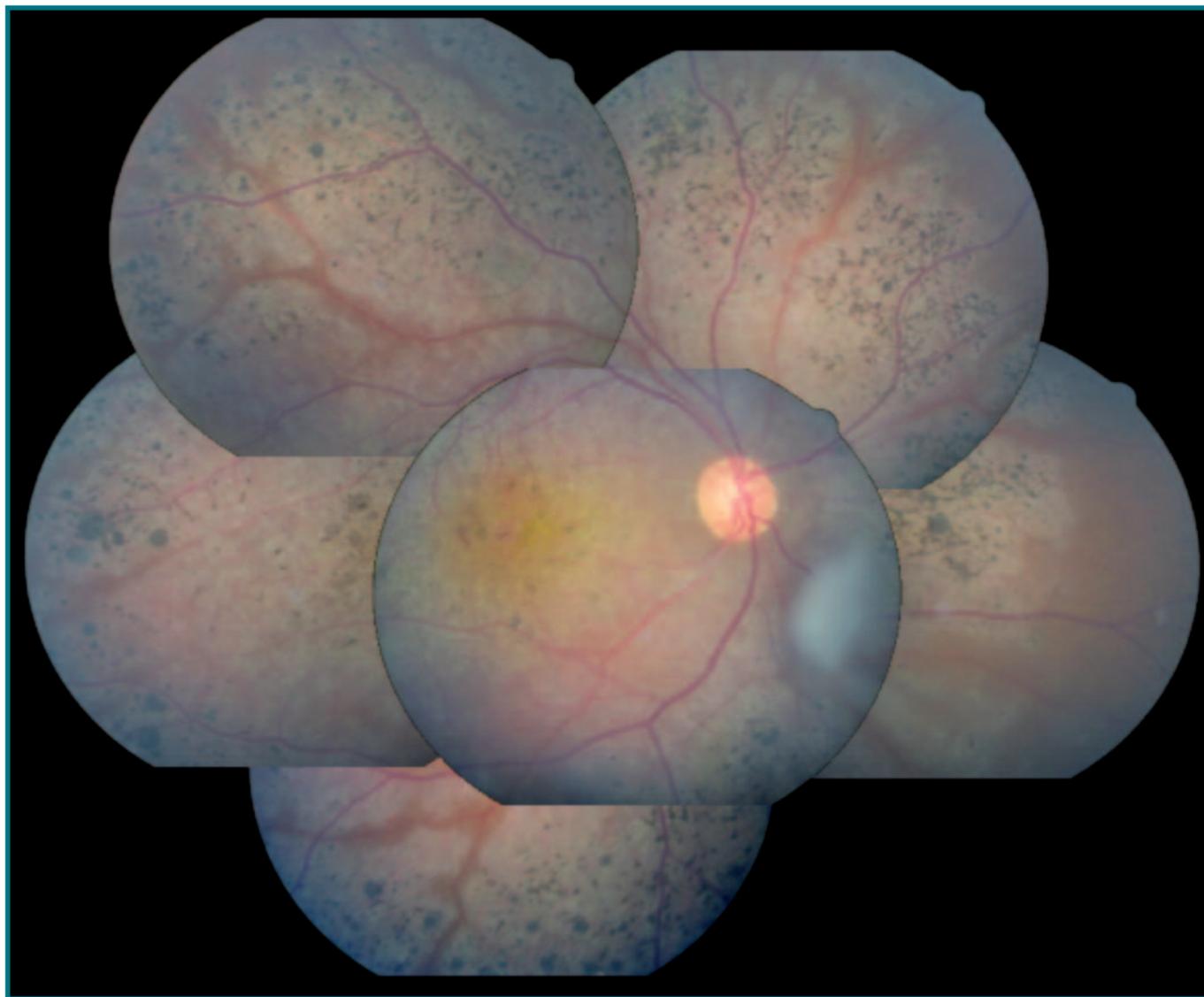


Fig. 2 - "Para-arteriolar RPE preservation" (PPRPE)

do oculare spesso non sono correlate all'entità del deficit visivo.

ANOMALIE SISTEMICHE

L'ACL è una malattia eterogenea da un punto di vista genetico che clinico e probabilmente non rappresenta una singola entità di malattia.

In associazione ai segni e sintomi oculari sopra descritti, sono infatti descritte in Letteratura (24, 25, 26) altre anomalie variamente associate all'ACL sia neurologiche (ipotonia muscolare, ritardo di sviluppo e/o mentale, atassia ed altri segni cerebellari), sia neuroradiologiche (anomalie della fossa posteriore, alterazioni di segnale della sostanza bianca encefalica o della giunzione corticale) che sistemiche (in particolare renali, epatiche e scheletriche). In alcuni casi la combinazione di questi sintomi dà luogo ad alcuni inquadramenti sindromici come ad esempio la Sindrome di Senior-Loken e la Sindrome di Saldino-Mainzer. Un quadro oculare simile

a quello dell'ACL è stato descritto anche nella Sindrome di Joubert, in alcune patologie metaboliche o in malattie degenerative del SNC (24).

Tra le implicazioni sistemiche, quella che richiede più attento monitoraggio clinico è la Sindrome di Senior-Loken. Senior e Loken per primi hanno descritto nel 1961 l'associazione tra una degenerazione tapetoretinica ed una malattia renale ereditaria con modalità recessiva, la nefronoftisi giovanile. Quest'ultima è caratterizzata dalla presenza di cisti della midollare renale associate a significativa atrofia cortico-tubulare e fibrosi interstiziale. Questa condizione è solitamente ad esordio tardivo ed in genere conduce ad insufficienza renale in adolescenza (24, 25).

La Sindrome di Saldino-Mainzer è caratterizzata dalla triade: distrofia pigmentosa retinica, insufficienza renale cronica (abituamente da nefronoftisi), disostosi periferica (dita delle mani e dei piedi corte). Finora sono stati descritti circa 10 casi. È stata riportata anche bassa

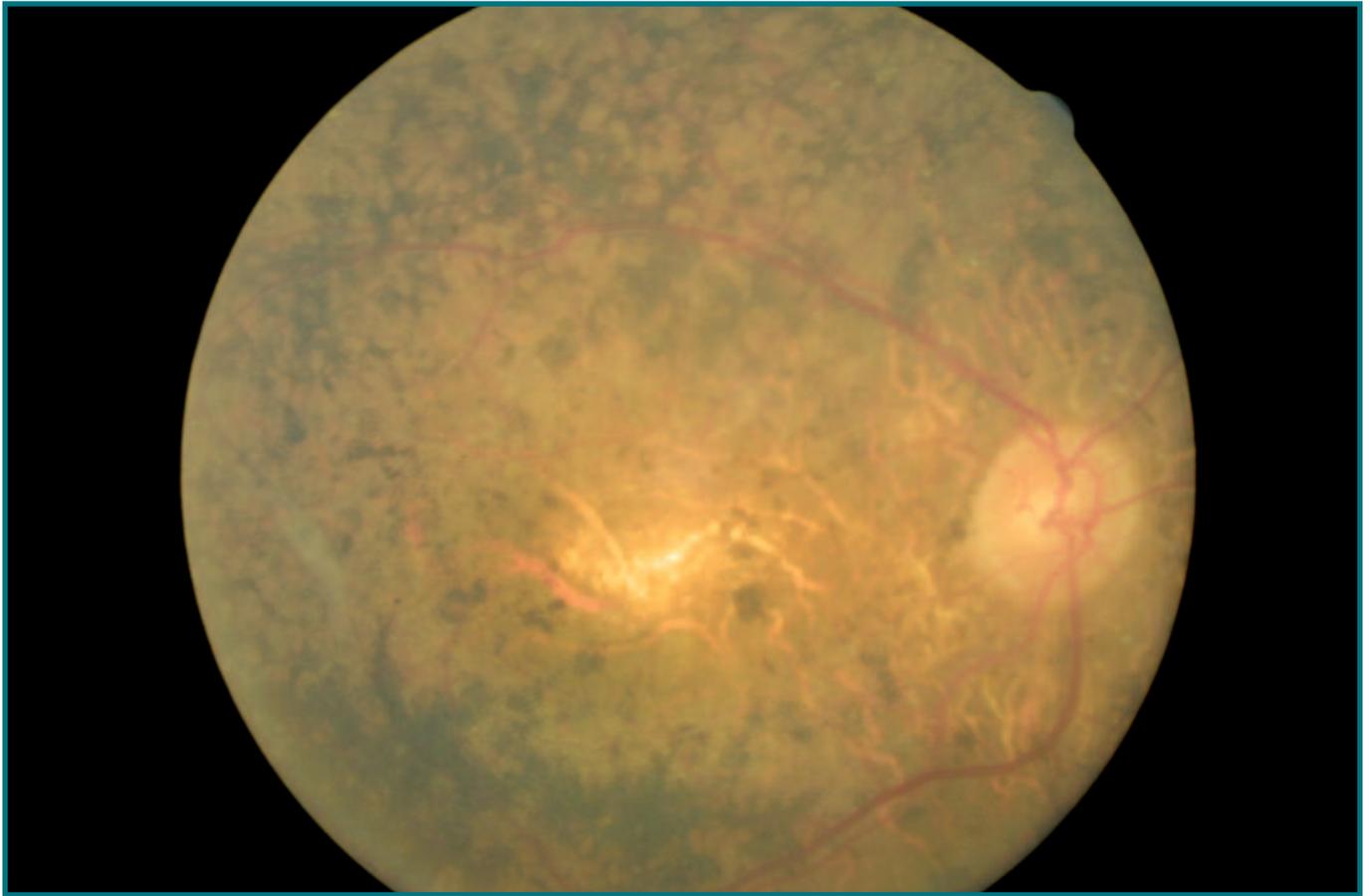


Fig. 3 - Distrofia diffusa dell'EPR con accumulo di pigmento tipo Retinite Pigmentosa

statura che varia da lieve a moderata, atassia cerebellare e una displasia scheletrica. Le analisi radiologiche rivelano falangi accorciate con epifisi a forma di cono. Sono comuni anomalie epifisarie e metafisarie a livello del femore. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo (24, 25).

La Sindrome di Joubert, a trasmissione autosomica recessiva, è caratterizzata da iperpnea episodica, movimenti oculari anomali, atassia, ritardo psicomotorio ed ipoplasia del verme cerebellare, può presentarsi anche con un quadro di distrofia retinica ed anomalie renali in cui le caratteristiche oculari sono simili a quelle descritte nell'ACL (24).

Tra i reperti neuroradiologici tipica è una malformazione della fossa cranica posteriore nota come "segno del dente molare" caratterizzata da: ipoplasia/agenesia del verme cerebellare, peduncoli cerebellari superiori ispessiti ed orientati orizzontalmente ed aumentata profondità della fossa interpeduncolare; sulle sezioni assiali della RMN dell'encefalo, tale malformazione determina a livello della giunzione ponto-mesencefalica un aspetto peculiare, simile ad un dente molare, da cui prende il suo nome.

Lo sviluppo psicomotorio dei bambini affetti da ACL è peculiare e chiede specifici strumenti di valutazione.

Frequenti sono i comportamenti motori stereotipati (ad esempio sfarfallamento delle mani o dondolamento del tronco).

DIAGNOSI

I criteri diagnostici, sebbene ancora dibattuti, sono quelli proposti da De Laey nel 1991:

- esordio di cecità o deficit visivo severo nei primi 6 mesi di vita
- reazioni pupillari torpide
- movimenti oculari erratici/nistagmo
- segni oculo-digitali ("eye-pressing", "eye-poking", "eye-rubbing")
- Elettroretinogramma (ERG) estinto o marcatamente ridotto sia per la componente fotopica che scotopica
- Potenziali Evocati Visivi (PEV) assenti o alterati
- Fondo oculare variabile (normale, pigmentato, ecc.)

L'esame diagnostico d'elezione è l'elettroretinogramma, che Franceschetti nel 1959, per primo, associò alla malattia e che è caratterizzato da una severa e precoce riduzione o assenza dei tracciati scotopici e fotopici (20). Un altro elemento di diagnosi, patognomonico della malattia, è il segno oculo-digitale di Franceschetti, che indica una quasi totale cecità del neonato, e che è sca-

tenato quindi da un senso di frustrazione e di ansia. Sono comuni nell'infanzia e tendono a scomparire nell'adolescenza.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale tra l'Amaurosi congenita di Leber e le altre forme di cecità congenita (es. cecità notturna stazionaria congenita, acromatopsia, retinite pigmentosa) mostra ancora numerose difficoltà, sia perché tutte queste patologie presentano manifestazioni fenotipiche sovrapponibili, con segni e sintomi simili; sia per la mancanza di una classificazione clinica, che permetta di identificare chiaramente i pazienti affetti da Amaurosi congenita di Leber.

Esistono, infatti, solo un numero limitato di studi longitudinali (2, 20) che descrivono la storia naturale ed il decorso della malattia, documentando, però, solo alcuni aspetti quali l'acuità visiva, l'elettroretinogramma (ERG) ed i potenziali evocati visivi (PEV), ma pochi sono i lavori che fanno riferimento ad un quadro clinico completo, allo scopo di individuare segni clinici patognomonici della malattia.

L'elemento diagnostico caratteristico e tipico dell'ACL è la presenza di un ERG estinto o marcatamente ridotto sia nella componente fotopica che scotopica (20).

La Cecità notturna stazionaria congenita è caratterizzata da nictalopia, nistagmo e fondo oculare normale. All'ERG la componente fotopica ha morfologia ed ampiezza discretamente conservate; la risposta scotopica è invece alterata. Questa patologia è causata da un difetto nella trasmissione scotopica (dai fotorecettori ai neuroni retinici) probabilmente dovuto ad un'alterazione dei neurotrasmettitori necessari per tale trasmissione mediata dai bastoncelli. In questi soggetti la prognosi visiva è buona (21, 22).

L'Acromatopsia è un disordine dei coni che si manifesta con ipovisione, fotofobia, nistagmo ed aspetto normale del fondo oculare. Una reazione pupillare paradossa (costrizione pupillare al buio) e un ERG di aspetto peculiare (estinto dopo stimolazione con luce rossa e preservazione dell'onda B dopo stimolazione con luce bianca) differenziano l'acromatopsia dall'ACL (21, 22).

La Retinite pigmentosa presenta alcune analogie con l'ACL: ipovisione, nistagmo, pigmentazione del fondo oculare; alcuni geni responsabili di ACL, inoltre, sembrano essere coinvolti anche nella eziopatogenesi della retinite pigmentosa (21, 22). Alcuni elementi permettono però di differenziare le due patologie: nella retinite pigmentosa i depositi di pigmento risparmiano la macula, che è invece compromessa fin dall'esordio nell'ACL: pertanto l'ERG nella retinite pigmentosa presenta una precoce alterazione dell'onda scotopica, con relativo

risparmio, almeno nelle fasi iniziali, dell'onda fotopica. I pazienti affetti da retinite pigmentosa lamentano nictalopia e restringimento concentrico del campo visivo. Inoltre la retinite pigmentosa è una patologia progressiva con esordio e modalità di trasmissione variabili (autosomica dominante, autosomica recessiva e X-linked). Un dato aggiuntivo che differenzia le due patologie è la conservazione della risposta alla luce nella retinite pigmentosa.

PROGNOSI

La prognosi visiva dei pazienti con Amaurosi congenita di Leber è molto variabile. Tre studi longitudinali sulla funzione visiva sono riportati in letteratura ed in tutti sono stati identificati pazienti per la gran parte con un decorso clinico stabile, ed in misura minore con riduzione progressiva dell'acutezza visiva centrale (27, 28, 29).

TERAPIA GENICA

Lo sviluppo di modelli animali transgenici nello studio dell'Amaurosi congenita di Leber ha consentito di determinare gli aspetti istologici e biochimici in differenti stadi dell'evoluzione della malattia ed, in alcuni casi, di mettere a punto nuove strategie terapeutiche (19).

Studi di terapia genica sono stati effettuati su modelli animali di Amaurosi congenita di Leber in cui il knockout del gene RPE65 provocava cecità alla nascita, assenza dei traccianti elettroretinografici con un normale aspetto della retina e delle strutture recettoriali (19).

Sul New England Journal of Medicine (Maguire AM, Simonelli F, et al.) sono stati pubblicati i risultati del primo intervento di terapia genica sull'uomo per curare tale patologia (28, 29).

Uno studio di fase I ha valutato l'effetto della terapia genica sulla funzione della retina e sulla funzione visiva in bambini e adulti con ACL. L'intervento ha avuto successo ed è il frutto di un lungo e complesso lavoro di un team internazionale che ha fatto capo al Children Hospital di Philadelphia (dove è avvenuta la sintesi del vettore e l'intervento chirurgico) e a Napoli, all'Istituto Telethon di Genetica e Medicina (TIGEM) (che si è occupato dello screening genetico dei pazienti idonei all'intervento) e al Dipartimento di Oftalmologia della Seconda Università degli Studi di Napoli (che si è occupato del reclutamento e del follow-up dei pazienti) (27).

La terapia genica agisce su un difetto del gene RPE65, il quale in condizioni normali dovrebbe rigenerare il retinolo, ovvero la molecola predisposta al funzionamento delle cellule della retina.

L'intervento è stato eseguito con l'iniezione nello spazio sottoretinico dell'occhio di un vettore virale (AAV),

contenente una copia corretta del gene alterato (RPE65) che causa la malattia.

Il gene corretto si è inserito stabilmente nella retina ed ha prodotto la proteina mancante negli individui malati. I risultati sono stati molto positivi. Ad alcuni mesi di distanza dal trattamento in tutti i pazienti sottoposti a questa prima fase dello studio, si sono osservati miglioramenti significativi della funzionalità visiva: sono migliorate la risposta della retina alla luce, la capacità di eseguire alcuni test di mobilità e la percezione del campo visivo. Ad un anno di distanza dal trattamento è stato riscontrato uno stabile miglioramento visivo nei pazienti

studiati e non è stata osservata nessuna risposta immunitaria a livello oculare né di tipo sistemico (28).

E' emerso pertanto che la terapia genica mediata da virus adeno-associati rappresenta il futuro nel trattamento dei disturbi ereditari della retina, sia per sicurezza sia per il grado e la stabilità del miglioramento dell'acuità visiva. E' stato inoltre osservato che più precoce è l'intervento migliori sono i risultati.

Si apre, quindi, un nuovo approccio terapeutico che utilizzerà sempre di più la terapia genica nella cura di alcune malattie della retina. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cremers FP, van den Hurk JA, den Hollander AI. Molecular genetics of Leber congenital amaurosis. *Hum Mol Genet.* 2002;11: 1169–1176.
- 2) Fulton AB, Hansen RM, Mayer DL. Vision in Leber congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:698–703.
- 3) Heckenlively JR. Autosomal dominant retinitis pigmentosa. In: Heckenlively JR, ed. *Retinitis Pigmentosa*. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1988:125-149.
- 4) Sorsby A, Williams CE. Retinal aplasia as a clinical entity. *BMJ.* 1960;1:293-297.
- 5) Sohocki MM, Sullivan LS, Mintz-Hittner HA, et al. A range of clinical phenotypes associated with mutations in CRX, a photoreceptor transcription-factor gene. *Am J Hum Genet.* 1998;63:1307-1315.
- 6) Rivolta C, Berson EL, Dryja TP. Dominant Leber congenital amaurosis, cone-rod degeneration, and retinitis pigmentosa caused by mutant versions of the transcription factor CRX. *Hum Mutat.* 2001;18:488-498.
- 7) Sohocki MM, Perrault I, Leroy BP, Payne AM, Dharmaraj S, Bhattacharya SS, Kaplan J, Maumenee IH, Koenekoop R, Meire FM, Birch DG, Heckenlively JR, Daiger SP. Prevalence of AIPL1 mutations in inherited retinal degenerative disease. *Mol Genet Metab* 2000;70:142–50.
- 8) Den Hollander AI, ten Brink JB, de Kok YJ, van Soest S, van den Born LI, van Driel MA, van de Pol DJ, Payne AM, Bhattacharya SS, Kellner U, Hoyng CB, Westerveld A, Brunner HG, Bleeker-Wagemakers EM, Deutman AF, Heckenlively JR, Cremers FP, Bergen AA. Mutations in a human homologue of *Drosophila crumbs* cause retinitis pigmentosa (RP12) *Nat Genet* 1999;23:217–21.
- 9) Freund CL, Gregory-Evans CY, Furukawa T, Papaioannou M, Looser J, Ploder L, Bellingham J, Ng D, Herbrick JA, Duncan A, Scherer SW, Tsui LC, Loutradis-Anagnostou A, Jacobson SG, Cepko CL, Bhattacharya SS, McInnes RR. Cone-rod dystrophy due to mutations in a novel photoreceptorspecific homeobox gene (CRX) essential for maintenance of the photoreceptor. *Cell* 1997;91:543–53.
- 10) Perrault I, Rozet JM, Calvas P, Gerber S, Camuzat A, Dollfus H, Chatelin S, Souied E, Ghazi I, Leowski C, Bonnemaïson M, Le Paslier D, Frezal J, Dufer JL, Pittler S, Munnich A, Kaplan J. Retinal-specific guanylate cyclase gene mutations in Leber's congenital amaurosis. *Nat Genet* 1996;14:461–4.
- 11) Haeseleer F, Jang GF, Imanishi Y, Driessen CA, Matsumura M, Nelson PS, Palczewski K. Dual-substrate specificity short chain retinol dehydrogenases from the vertebrate retina. *J Biol Chem* 2002;277:45537–46.
- 12) Marlhens F, Bareil C, Griffoin JM, Zrenner E, Amalric P, Eliaou C, Liu SY, Harris E, Redmond TM, Arnaud B, Claustres M, Hamel CP. Mutations in RPE65 cause Leber's congenital amaurosis. *Nat Genet* 1997;17:139–41.

BIBLIOGRAFIA

- 13) Dryja TP, Adams SM, Grimsby JL, McGee TL, Hong DH, Li T, Andreasson S, Berson EL. Null RRGRIPI alleles in patients with Leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet* 2001;68:1295-8.
- 14) North MA, Naggert JK, Yan Y, Noben-Trauth K, Nishina PM. Molecular characterization of TUB, TULP1, and TULP2, members of the novel tubby gene family and their possible relation to ocular diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3128-33.
- 15) Kennan A, Aherne A, Bowne SJ, Daiger SP, Farrar GJ, Kenna PF, Humphries P. On the role of IMPDH1 in retinal degeneration. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003;533:13-8.
- 16) Den Hollander AI, Koenekoop RK, Yzer S, Lopez I, Arends ML, Voeseke KE, Zonneveld MN, Strom TM, Meitinger T, Brunner HG, Hoyng CB, van den Born LI, Rohrschneider K, Cremers FP. Mutations in the CEP290 (NPHP6) gene are a frequent cause of Leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet.* 2006 Sep;79(3):556-61.
- 17) Yzer S, Leroy BP, De Baere E, et al. Microarray-Based Mutation Detection and Phenotypic Characterization of Patients with Leber Congenital Amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, March 2006, Vol. 47, No. 3.
- 18) Hanein S, Perrault I, Gerber S, et al. Leber congenital amaurosis: comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. *Hum Mutat.* 2004;23: 306 -317.
- 19) Acland GM, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nature Genetics*, May;28(1):92-5, 2001.
- 20) Marmor M, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol* 1999;97:143-156.
- 21) Dharmaraj S, Siva E, Pina A, et al. Mutational analysis and clinical correlation in Leber congenital amaurosis *Ophthalmic Genetics - 2000*, Vol. 21, No. 3, pp. 135-150
- 22) Thompson DA, Gyurus P, Fleischer LL, Bingham EL, McHenry CL, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E, Lorenz B, Richards JE, Jacobson SG, Sieving PA, Gal A. Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41: 4293-4299.
- 23) De Laey JJ. Leber's congenital amaurosis. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1991; 241: 41-50.
- 24) Fazzi E, Signorini SG, Uggetti C, Bianchi PE, Lanners J, Lanzi G. Towards improved clinical characterization of Leber Congenital Amaurosis: neurological and systemic findings. *Am J Med Gen* 2005; 132A: 13-19.
- 25) Traboulsi El, Koenekoop R, Stone EM. Lumpers or splitters? The role of molecular diagnosis in Leber congenital amaurosis. *Ophthalmic Genet.* 2006; 27(4): 113-5.
- 26) Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, Bova SM, Lanzi G. Leber's congenital amaurosis: an update. *Uur J Pediatric Neurol* 2003; 7: 12-22.
- 27) Simonelli F, Ziviello C, Testa F, Rossi S, Fazzi E, Bianchi PE, Fossarello M, Signorini S, Bertone C, Galantuomo S, Brancati F, Valente EM, Ciccodicola A, Rinaldi E, Auricchio A, Banfi S. Clinical and molecular genetics of Leber's congenital amaurosis: a multicenter study of Italian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2007; 48(9): 4284-90.
- 28) Maguire AM, Simonelli F, et al. "Safety and Efficacy of gene Transfer for Leber's Congenital Amaurosis". *The New England Journal of Medicine*, 2008: 1-9.
- 29) Maguire AM, Simonelli F, et al. "Safety and Efficacy of gene Transfer for Leber's Congenital Amaurosis". *The New England Journal of Medicine*, 2008: 358: 2240-8.

Indometacina 0.5%

Collirio 7ml

30 Monodosi da 0.5ml

ALFA INTES 

INDOM 0.5%

CONTRO L'INFIAMMAZIONE

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO: 1. **DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE:** INDOM. 2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** 100ml di collirio, sospensione contengono: Principio attivo: Indometacina mg 500. 3. **FORMA FARMACEUTICA:** Collirio, sospensione. 4. **INFORMAZIONI CLINICHE:** 4.1. **Indicazioni terapeutiche:** Stati infiammatori eventualmente dolorosi, e non su base infettiva, o carico del segmento anteriore dell'occhio in particolare per interventi di cataratta. 4.2. **Posologia e modo di somministrazione:** Secondo prescrizione medica. AGITARE IL FLACONE PRIMA DELL'USO. 4.3. **Controindicazioni:** Ipersensibilità nota verso i componenti. Pazienti con crisi di broncospasmo scatenate dall'aspirina o da altri antiinfiammatori non steroidei. Evitare l'impiego del prodotto nei portatori di lenti a contatto. 4.4. **Speciali avvertenze e precauzioni d'uso:** L'uso, specie se prolungato di prodotti per uso topico, può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione; in tali casi è necessario sospendere il trattamento e consultare il medico. Sebbene l'assorbimento sistemico di indometacina sia modesto, usare il prodotto con le dovute cautele nei portatori di ulcera peptica. **TENERE FUORI DELLA PORTATA DEI BAMBINI.** La monodose non contiene conservanti, pertanto dopo l'uso va gettata anche se parzialmente utilizzata. **Uso esterno.** Per assicurare la sterilità della sospensione durante l'uso del flacone multidose, evitare che la punta del contagocce venga a contatto con le superfici oculari, con le dita o con altre superfici. 4.5. **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione:** L'indometacina può interferire con l'effetto ipotensivo oculare dell'epinefrina. Monitorare pertanto, in caso di trattamenti concomitanti, la pressione endoculare per accertare il mantenimento dei valori pressori oculari desiderati. 4.6. **Graavidanza e allattamento:** Nelle donne in gravidanza e in allattamento, il prodotto deve essere usato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. La sicurezza del prodotto in età pediatrica non è stata stabilita. 4.7. **Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari:** Sebbene l'assorbimento sistemico di indometacina dopo instillazione di Indom collirio sia modesto, va comunque segnalato che in alcuni pazienti l'indometacina può determinare senso di stordimento, vertigini e cefalea, di ciò devono essere avvertiti coloro che potrebbero condurre veicoli di qualsiasi tipo o attendere ad operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza. 4.8. **Effetti indesiderati:** Con l'uso del prodotto sono stati descritti i seguenti effetti indesiderati: rossore e bruciore congiuntivali, alterazioni dell'epitelio corneale, aumento della pressione intraoculare, edema palpebrale, edema della cornea e cheratite striata, prurito. 4.9. **Sovradosaggio:** La quantità di indometacina per flacone da 7ml e 35mg valore questo non tossico, comunque in caso di ingestione accidentale recente di notevole quantità di indometacina, si deve ricorrere a lavanda gastrica, altrimenti praticare le comuni terapie di sostegno. Il paziente deve essere seguito per diversi giorni per sorvegliare l'eventuale comparsa di ulcerazioni o emorragie gastrointestinali, può essere utile la somministrazione di antiacidi. 5. **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE:** 5.1. **Proprietà farmacodinamiche:** Il principio attivo dell'Indom collirio è l'indometacina, farmaco inibitore della ciclo-ossigenasi, l'enzima per la formazione di prostaglandine, trombossani e prostaciline. La biosintesi e il rilascio delle prostaglandine avvengono nell'occhio in seguito a stimoli irritativi. È stato dimostrato che l'instillazione di indometacina mantiene basso il numero dei leucociti nel fluido lacrimale, riduce l'infiltrazione leucocitaria dello stroma corneale e ha un'influenza favorevole sulla rigenerazione dell'epitelio danneggiato. 5.2 **Proprietà farmacocinetiche:** L'indometacina per via topica oculare attraversa facilmente la cornea raggiungendo nell'umor acqueo la massima concentrazione fin dalla prima ora. I livelli diminuiscono nel tempo ma alla quarta sono ancora sufficientemente elevati. Contemporaneamente i livelli plasmatici rimangono costantemente bassi diminuendo il rischio di eventuali effetti collaterali. 5.3 **Dati preclinici di sicurezza:** DL50 orale ratto: 12mg/kg - DL50 Mus musculus: 19mg/kg per os - TDLD orale uomo: 2,433mg/kg/4 anni. 6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:** 6.1. **Lista degli eccipienti:** Flacone 7ml multidose metilidrossipropilcellulosa "4000"; sodio fosfato monobasico bidrato; sodio fosfato dibasico dodecaidrato; sodio cloruro; edetato bisodico; metilparaben; propilparaben; acqua depurata. Contenitore monodose da 0,5ml metilidrossipropilcellulosa "4000"; sodio fosfato monobasico bidrato; sodio fosfato dibasico dodecaidrato; sodio cloruro; edetato bisodico; acqua depurata. 6.2. **Incompatibilità:** Vedere al punto "Interazioni". 6.3. **Validità:** Durata di stabilità a confezionamento integro: 36 mesi. Flacone da usare entro 10 giorni dalla sua apertura. Le monodosi va gettata dopo l'uso anche se solo parzialmente utilizzata. 6.4. **Speciali precauzioni per la conservazione:** Conservare ad una temperatura non superiore a 25°C. Conservare il medicinale nel contenitore ben chiuso per tenerlo al riparo dalla luce. 6.5. **Natura e capacità del contenitore:** 30 contenitori monodose in polietilene da 0,5ml ciascuno e un foglio illustrativo per astuccio. 1 flacone multidose di vetro scuro con contagocce munito di sigillo di garanzia e 1 foglio illustrativo per astuccio. 6.6. **Istruzioni per l'uso:** Agitare bene prima dell'uso. 7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE SUL MERCATO:** ALFA INTES - Industria Terapeutica Splendore S.r.l. - Via Fratelli Bandiera, 26 - 80026 Casoria (NA). 8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:** 028464016 30 monodosi da 0,5ml; 028464028 flacone da 7ml. 9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:** 29.05.93 / maggio 2003. 10. **DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO:** Giugno 2007.

L'endotelio nell'imaging corneale

di Amedeo Lucente

Introduzione

La tecnologia strumentale caratterizza ogni campo della medicina. L'oftalmologia, con ancora maggior evidenza, nella diagnosi delle patologie oculari si serve dell'aiuto tecnologico come indispensabile e complementare supporto. Lo studio della cornea era ristretto, fino a pochi anni or sono, alla lampada a fessura, strumento simbolo dell'oculista che individua e caratterizza la nostra attività clinica. Lo studio delle alterazioni retiniche e l'*imaging* delle patologie del segmento posteriore, molto affascinanti iconograficamente, hanno posto per lungo tempo in un secondo piano l'iconografia strumentale della cornea e del segmento anteriore.

La tecnologia OCT - rivolta inizialmente allo studio della retina - è stata il vero elemento innovativo diagnostico più positivamente sconvolgente degli ultimi venti anni nel panorama dell'oftalmologia mondiale. All'inizio essenzialmente retinica, ha messo in ombra le innovazioni strumentali riguardanti la cornea e la camera anteriore, che parimenti si sono sviluppate con grande qualità tecnologica. Tutto ciò che le industrie ci propongono è sviluppato per le crescenti esigenze scientifiche e cliniche ma, anche, per più congrui ritorni economici di mercato. Gli OCT sono stati, e ancora rappresentano, il principale impegno/business delle più importanti case costruttrici ed il loro successo è stato scientifico ed economico. Il business per gli OCT negli USA nel 2010 è stato di 250 milioni di \$ e si prevede nel 2017 di 650 milioni di \$, con investimenti per 30-60 milioni di \$/anno delle case costruttrici. La chirurgia refrattiva ha favorito lo sviluppo di tutta una serie di strumenti: dalla topografia di superficie della cornea alla microscopia endoteliale speculare, dalla pachimetria ottica e a contatto alla microscopia confocale e, infine, alle indagini corneali e della camera anteriore per mezzo della tecnologia Scheimpflug e OCT. La nascita di numerose società scientifiche per lo studio della cornea conferma la crescente rivalutazione per la superficie oculare e, se sommiamo i congressi nazionali e internazionali, l'interesse per il segmento anteriore supera quasi quello per la retina. Le Società monotematiche

aderenti alla SOI che s'interessano di cornea e di superficie oculare sono:

A.I.C.C.E.R.: Associazione Italiana di Chirurgia della Cataratta e Refrattiva;

S.I.Co.M.: Società Italiana di Contattologia Medica;

S.I.C.S.S.O.: Società Italiana Cellule Staminali e Superficie Oculare;

S.I.Tra.C.: Società Italiana Trapianto di Cornea;

S.I.D.S.O.: Società Italiana di Dacriologia e Superficie Oculare.

Dal giugno del 2009 è nata **EuCornea**, European Society of Cornea & Ocular Surface Disease Specialists, con sede a Dublino, per promuovere le relazioni, le conoscenze scientifiche e le competenze pratiche tra gli specialisti della cornea in Europa. Il promotore e primo presidente di questa nuova fondazione è il prof. Vincenzo Sarnicola, già presidente S.I.C.S.S.O. Come si può intuire il fermento scientifico per il segmento anteriore è ben testimoniato e non meno rilevante delle patologie retiniche.

Le tecnologie e gli strumenti

La strumentazione oggi disponibile per lo studio della cornea allarga spesso il raggio d'azione a tutto il segmento anteriore, offrendo immagini della camera anteriore, dell'angolo camerulare, del cristallino e della camera posteriore, con una ricchezza d'informazioni, di dati anatomici e fisiologici impensabili negli anni passati. Se si esclude la microscopia speculare endoteliale e confocale, che tratteremo subito dopo, l'imaging offerto dalle Scheimpflug Camera e dagli OCT per il segmento anteriore evidenzia ogni dettaglio anatomo-istologico, con assoluta dovizia di particolari, indispensabile per le diagnosi differenziali e ormai imprescindibile per la chirurgia refrattiva. Alla visione della camera anteriore alcuni strumenti associano l'indagine topografica della superficie corneale anteriore e posteriore, con i profili dello spessore di tutta la cornea: mi riferisco essenzialmente al Pentacam dell'Oculus, al Sirius della CSO e al Galilei G2 della Ziemer Ophthalmology. L'associa-

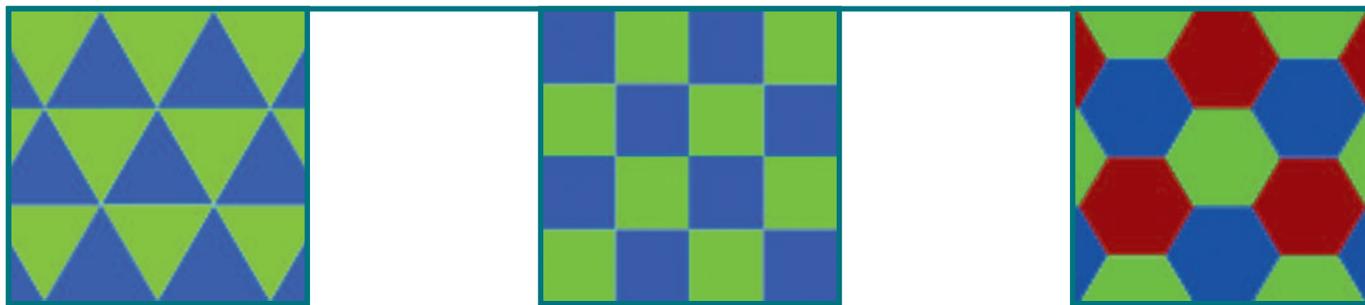


Fig. 1 - Se si impone l'utilizzo di un solo poligono regolare per tutta la tassellatura, abbiamo tre configurazioni possibili; la misura degli angoli del tassello dovrà essere un divisore intero di 360°; andranno bene solo il triangolo equilatero (60°), il quadrato (90°) e l'esagono regolare (120°).

zione topo-aberrometrica e pachimetrica punto per punto rende meglio correlabile il dato rifrattivo corneale con quello anatomico. L'immagine della camera anteriore per mezzo di una o più Scheimpflug Camera consente, infatti, la visione del profilo corneale per intero, da bianco a bianco, con tutti i dati anatomici che ne conseguono. Alla tecnologia Scheimpflug si contrappone, per così dire, quella Tomografica. Tutti gli OCT Spectral in commercio permettono di indagare il segmento anteriore. Gli OCT da camera anteriore permettono una visione strutturale dei tessuti esaminati, mentre i profili ed i volumi sono meglio indagati dalle Scheimpflug. Entrambe le tecnologie non permettono una visione della camera posteriore e del corpo ciliare, possibile con UMB. La molteplicità di offerta tecnologica, con più strumenti che eseguono la stessa indagine, magari con qualche particolare in più, a volte può confondere anche l'oculista più esperto che deve investire in questa strumentazione, sempre più affascinante ed oltremodo esplicativa, ma non certamente a basso costo. In quest'articolo parlerò della microscopia endoteliale perché è l'esame a noi più vicino per frequenza di richiesta, e della microscopia confocale, per la stretta parentela che lega queste due metodiche. Le tecnologie bi e tridimensionali della camera anteriore, molto sviluppate tecnologicamente, pur essendo iconograficamente affascinanti non permettono lo studio istologico-citologico della cornea, come invece è possibile con la microscopia confocale e, per il solo endotelio, con la speculare.

La microscopia endoteliale

Lo studio dell'endotelio corneale per mezzo della microscopia speculare consiste nell'analisi morfologica e numerica delle cellule endoteliali. La diffusione di questi strumenti, essenzialmente i microscopi endoteliali non contact, è cominciata su larga scala con l'utilizzo della facoemulsificazione nell'intervento di cataratta. A dispetto d'interventi chirurgici svolti correttamente, ci si trovava casualmente nel post-operatorio con cornee

opache ed edematose, senza alcuna apparente spiegazione. Ci s'interrogava sulle possibili cause di tali gravi insuccessi, e la conoscenza dello stato dell'endotelio corneale diventò essenziale e imprescindibile. La causa di quegli "inspiegabili" edemi era dovuta spesso alle soluzioni usate in camera anteriore durante l'infusione-aspirazione, o alla scarsa sterilità nel manipolare le lenti intraoculari, più che allo stato funzionale dell'endotelio pre-operatorio. I microscopi endoteliali non a contatto o speculari trovarono da allora sempre più larga diffusione e oggi sono usati nella preparazione dell'intervento di cataratta, in chirurgia refrattiva, nelle patologie corneali senza opacizzazione stromale, nel seguire i trapianti corneali e nei portatori di lenti a contatto. Nella stampa degli esami di tutti gli strumenti in commercio si trova sempre un rilievo pachimetrico dell'area indagata, in sostanza della zona pupillare, (*mediamente nei vari strumenti: 02x05 mm di area fotografata, ingrandimento di 150x, distanza di lavoro di 20-30 mm*).

I dati che offrono i printout di stampa indicano il numero di cellule per millimetro quadro, la variabilità dell'area delle cellule con un minimo e massimo, la loro esagonalità e alcuni parametri: il CV o COV "Coefficient of variation of cell size", l'AVG o media delle aree di tutte le cellule e la SD o deviazione standard delle aree cellulari. Com'è noto lo spessore della cornea è mediamente di 535 micron al centro (Doughty e Zaman, 2000), cresce circa del 23% verso la periferia, l'epitelio è meno del 10% del suo spessore (Holden e coll, 1982; Patel e coll. 2001), mentre l'endotelio, monostratificato, misura circa 5 micron, con 500-600 mila cellule esagonali alla nascita. La superficie della cornea è mediamente 1,3-1,4 cm², cioè 130-140 mm²: essendo circa 3000-4000 x mm² le cellule nell'infanzia x 130-140 mm² si hanno in tutto ± 390000-560000 cellule. Alcuni parametri mostrati dalla microscopia endoteliale non contact, descrittivi dell'area delle cellule endoteliali, presi singolarmente sono di difficile comprensione. Vediamoli in particolare.

Il CV, *coefficiente di variabilità o deviazione standard relativa (RDS)*, individua il rapporto tra SD/AVG cioè tra due indici statistici. La deviazione standard SD , (standard deviation, scarto quadratico medio, radice quadrata della varianza), è statisticamente un indice di dispersione, indice raffinato che ci indica lo scarto rispetto ad una “norma”, lo scostamento medio dei dati intorno al valore atteso, in questo caso la media aritmetica delle aree cellulari trovate (AGV).

In sostanza il CV è anch'esso una deviazione standard, più specifico della SD , relativo alla media aritmetica AGV , indipendente dall'unità di misura adottata. Troviamo elencati i seguenti parametri:

- A) **CD** densità cellulare per mm^2 .
- B) **HEX** coefficiente di esagonalità o di poligonalità delle cellule (%).
- C) **CV** coefficiente di variabilità come rapporto tra SD/AVG (%).
- D) **MAX** dimensioni della cellula maggiore in micron quadrati.
- E) **MIN** dimensioni della cellula minore in micron quadrati.
- F) **SD** deviazione standard delle dimensioni cellulari.
- G) **AGV** media delle dimensioni cellulari in micron quadrati.
- H) **T** spessore corneale in micron.
- I) **N** numero di cellule selezionate per la conta.

Il valore normale di CV è 0.32, vale a dire che il 32% delle cellule esaminate per campo può avere una superficie variabile da quella standard: più alto è questa percentuale e maggiore è il polimegatismo endoteliale. È noto che le cellule endoteliali non hanno capacità riproduttiva e che la loro densità diminuisce con l'età. A differenza delle cellule epiteliali, dove sono presenti “*Corneal Stem Cells*” nelle nicchie del limbus a partenza dalle *Palizzate di Vogts*, e sporadicamente nella cornea centrale, cellule con caratteristiche clonogenetiche identiche alle staminali, (*Olocloni, Paracloni, Meracloni*), nell'endotelio non sono state individuate pool di cellule con potenzialità rigenerative, per cui la densità cellulare decresce lentamente da 3000-4000 a circa 2000 cellule per mm^2 col progredire dell'età. Note sono pure le funzioni di pompa di queste cellule per la normale trasparenza dello stroma corneale, ma ancor oggi non tutto è chiaro; come basse densità cellulari, anche sotto le 500 cellule per mm^2 , possano permettere la stessa tra-

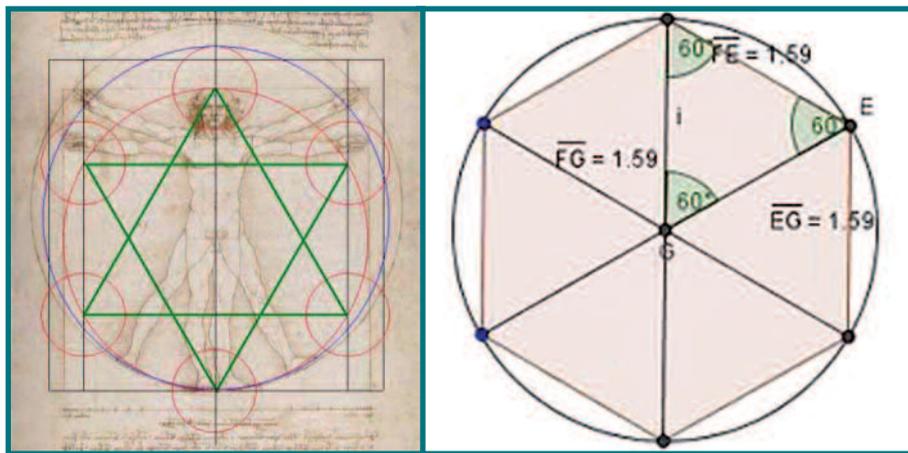


Fig. 2 - Figura vitruviana di Leonardo; esagono regolare

sparenza di densità normali, perlomeno all'osservazione con la lampada a fessura. Sicuramente la supplenza funzionale delle cellule endoteliali è notevole e normalmente utilizzata solo al minimo: quando il numero complessivo delle cellule scende sotto un valore soglia, presumibilmente sotto le $500 \times mm^2$ ($500 \times 140 \text{ mm}^2 \pm = \text{area endotelio} = 70000 \text{ cellule c.a.}$), si perde la normale trasparenza e compare un edema da insufficienza endoteliale. Basta solo un 5-6% di contenuto di acqua in più nello stroma per avere un edema clinicamente significativo. Le cellule endoteliali, non potendosi moltiplicare, col tempo perdono la loro perfetta forma geometrica, aumentando la superficie cellulare, essenzialmente a carico del citoplasma; tale fenomeno è noto come *Polimegatismo* (da poli=molti e megatos=dimensioni).



Fig. 3 - Favo d'api. Notare la forma perfettamente esagonale delle cellette.

La perdita della loro originale forma esagonale è nota come *Polimorfismo* o *Pleiomorfismo* (da poli=molti e/o pleio=più e morfo= forma). *Polimegatismo* e *Polimorfismo* vanno sempre di pari passo; trovare alterati questi due parametri vuol dire, in linea di massima, una cellularità non pienamente fisiologica. Il *Polimegatismo* è individuato, nel printout dei microscopi endoteliali, dal parametro di variabilità CV, mentre il *Polimorfismo* da *HEX*, *grado di Esagonalità* o *Coefficiente di Forma*. Sono parametri morfometrici espressi entrambi in percentuale (%), ritenuti da molte ricerche come l'indice più sensibile di funzionalità cellulare, rispetto alla pura *Densità Cellulare (CD)*.

Anche in questo caso vale più la qualità funzionale che la quantità numerica, almeno fino ad un certo punto.

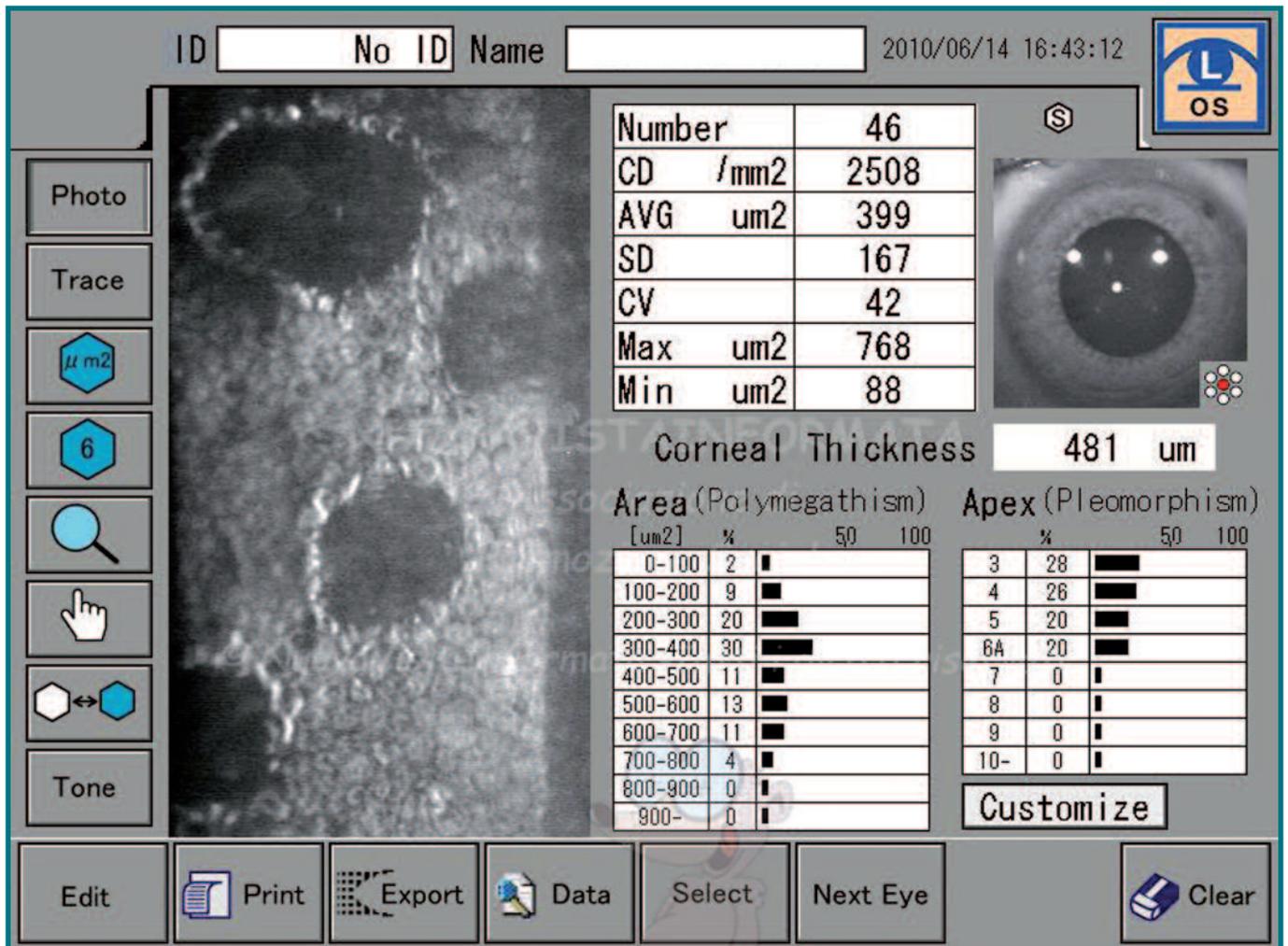


Fig. 4 - Grandi gutte endotheliali

Un alterato rapporto di CV e HEX, anche se marcato, non deve far pensare tout court ad un imminente scompenso corneale, che potrebbe diventare certo dopo un intervento di cataratta. La prognosi sulla sopravvivenza e sulla efficienza biologica delle cellule endotheliali è quanto mai imprevedibile. L'insulto chirurgico gioca sempre un ruolo di primo piano, con diminuzione variabile del numero delle cellule endotheliali ed alterazioni della loro forma. Si potrebbe, in un certo senso, misurare la "delicatezza" dell'atto chirurgico facendo una conta differenziale tra il pre ed il post chirurgia della cataratta, a parità di tutti gli altri bioparametri; possibilità teoriche di studio, scaturite ed elaborate da un punto di vista clinico-speculativo, certamente da eseguire come protocollo nell'attività clinico-chirurgica. La forma esagonale delle cellule endotheliali probabilmente risponde a criteri termodinamici ed entropici, ancora da capire compiutamente. Una prima testimonianza strutturale dell'endotelio corneale risale ai disegni schematici di Vogt riportati nel suo Atlante di Biomicroscopia (1921). In assenza di un microscopio endotheliale è possibile avere una prima visione del mosaico endotheliale già al-

l'esame alla lampada a fessura, specialmente in assenza di alterazioni corneali e del film lacrimale, in soggetti giovani e particolarmente nelle aree corneali temporali, con adeguati ingrandimenti (30-40 x). L'esercizio quotidiano nel ricercare il mosaico endotheliale porta ad aumentare le personali capacità cliniche, ad intuire lo stato fisio-patologico di questo strato cellulare già ad una prima osservazione, con l'approssimazione dovuta all'esperienza individuale ed ai limiti posti dallo strumento. Spesso, dopo un primo sguardo biomicroscopico, si richiede un esame strumentale più approfondito, per la visione di gutte o di disomogeneità delle cellule endotheliali. Com'è noto l'esagono regolare (*da esa=sei e gono=angolo*) ha sei lati uguali e sei angoli congruenti, con ampiezza di 120°; inoltre è composto di sei triangoli equilateri con il vertice in comune, e il suo lato è uguale al raggio della circonferenza circoscritta, con aree quasi sovrapponibili (fatta pari a 1 l'area del cerchio, 0.907 sarà l'area dell'esagono inscritto). In geometria piana gli esagoni con i quadrati e i triangoli equilateri sono le uniche figure idonee per coprire porzioni di piano senza lasciare spazi vuoti e senza sovrapporsi (fenomeno

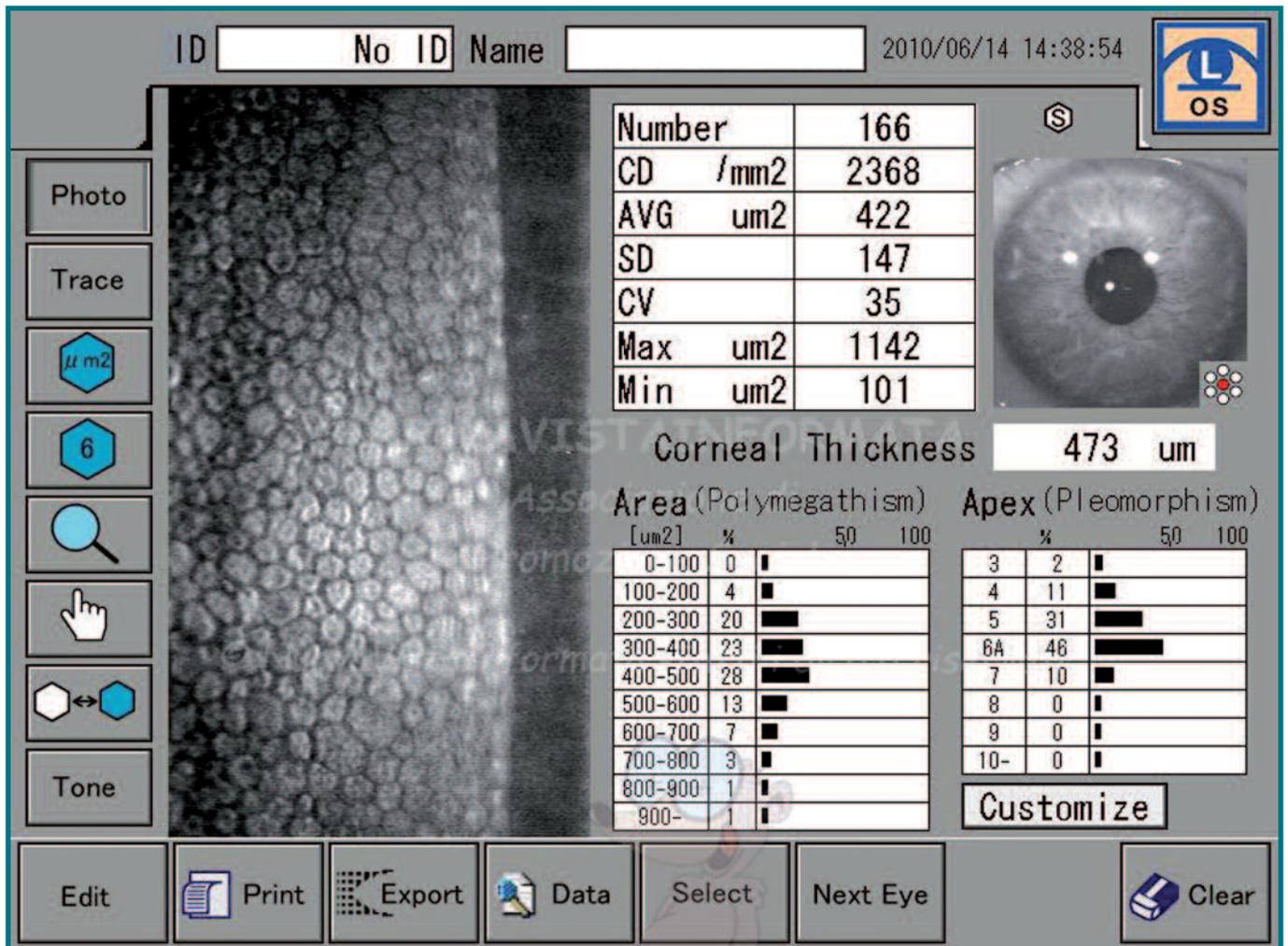


Fig. 5 - Endotelio senza gutte

conosciuto come *tassellazione* o *tassellatura* o *pavimentazione*); le figure piane in geometria sono anche dette "tasselli" (Fig. 1). L'architettura esagonale per la sua perfezione è stata studiata da matematici e zoologi. A questo proposito lo scienziato René Antoine De Réaumur evidenziò la forma esagonale come unità di misura del sistema metrico decimale, affermatosi nel XVIII secolo e, nell'Uomo vitruviano di Leonardo, le figure geometriche regolari che si possono disegnare, circoscrivono un esagono come figura più interna e centrale (Fig. 2). Numerosi sono stati inoltre gli studi sui favi delle api per la loro forma tipicamente esagonale (Fig. 3); esagonale è anche la forma delle viti per il bloccaggio meccanico, per la migliore possibilità di avvitemento, con il minor dispendio di energia e per l'omogenea distribuzione delle forze trasmesse.

In citologia la forma triangolare e quadrata è poco o niente rappresentata, permette pochi scambi intercellulari e soprattutto non consente, in caso di apoptosi o morte di un'unità biologica, lo scivolamento di una cellula nello spazio occupato da quella vicina senza provocare soluzione di continuità. Come s'intuisce la natura

aveva poche scelte nella forma del mosaico endoteliale: l'esagono risponde meglio di tutti gli altri poligoni alle caratteristiche geometriche e biologiche di una popolazione cellulare perenne in lenta diminuzione negli anni, che deve ricoprire perfettamente una determinata superficie biologica. Normalmente l'esagonalità è pari al 60% nei soggetti normali non portatori di lenti a contatto. Questo significa che fisiologicamente si trovano cellule eptagonali o pentagonali nel mosaico endoteliale per un 40% dell'intera popolazione. Com'è stato riferito, le cellule diminuiscono di numero (circa 0.6% l'anno) ed aumentano di dimensioni, e questa alterazione subisce un'accelerazione dopo un intervento di cataratta, anche ben condotto. Si ritiene che una diminuzione di 200-400 cellule per mm², circa del 10%, sia compatibile con un atto chirurgico ben condotto. Una deplezione maggiore è indice di procedure intraoperatorie non corrette, escludendo le cataratte dense e dure, che comportano comunque stress eccessivo per l'endotelio corneale, anche con chirurghi molto esperti. La conversione dalla faco alla ECCE, in alcuni casi selezionati, permette di evitare complicanze le più dispa-

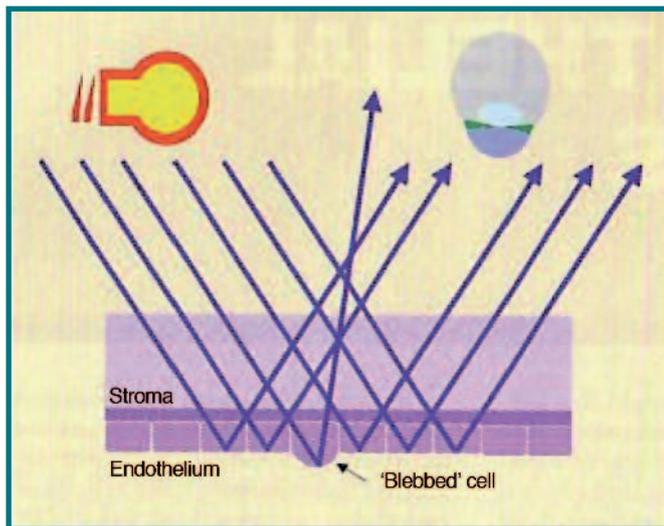


Fig. 6 - Ottica geometrica della riflessione dell'endotelio corneale normale e di una cellula edematosa (bleb) (Nathan Efron. "Contact Lens Complication". 2004 Butterworth-Heinemann.)

rate, ma non migliora la sopravvivenza delle cellule endoteliali, come dimostrato in numerose ricerche. Il goal della chirurgia della cataratta è avere cornee trasparenti ed un visus ottimale subito dopo l'intervento, con minime diminuzioni delle cellule endoteliali, proporzionale alla durezza delle opacità del cristallino.

Con gli anni anche la membrana di Descemet, struttura acellulare costituita principalmente da collagene di tipo VIII, diverso da quello stromale, sintetizzata dalle cellule endoteliali, aumenta di spessore di oltre 10 volte, passando da 3 micron a 30-40 micron nell'anziano. Questo aumento di spessore dovrebbe essere considerato, oltre tutto, come fattore d'errore nel rilievo tonometrico, non solo per il dato pachimetrico, in aumento negli anni, ma anche per il conseguente irrigidimento del modulo elastico della cornea.

Questi due dati possono entrambi determinare un falso aumento del tono oculare rilevato, motivo in più per considerare la pachimetria e l'elasticità corneale in generale (o l'isteresi in particolare), come parametri essenziali nella valutazione del paziente iperteso e/o glaucomatoso. La distribuzione delle perdite cellulari e l'aumento della loro superficie assumono caratteri differenti se dovuti all'invecchiamento oppure a condizioni patologiche.

La redistribuzione cellulare dovuta all'età è maggiormente omogenea, quasi mimetizzata nella molteplicità della sconfinata pavimentazione esagonale, mentre per cause patologiche è meno omogenea, con la comparsa di grandi cellule con una superficie molte volte quella originaria, e con una densità che può scendere fino a 1000 cellule o meno per mm^2 . Normalmente l'area me-

dia delle cellule endoteliali è di 200-300 μ^2 in soggetti giovani; si possono trovare cellule con aree anche di 1500-2500 μ^2 in cornee patologiche, ma ancora trasparenti. Tutto dipende dal numero totale di cellule morfologicamente non alterate superstiti. Un polimegatismo (CV) così esasperato si trova specialmente nelle cheratoplastiche di vecchia data, dove non è raro trovare cornee ancora chiare con densità (CD) di 500 cellule per mm^2 (Fig. 4 e 5).

I buchi neri o Blebs

Una citazione a parte meritano i "buchi neri" o "Blebs". Scoperti nel 1977 da Zantos e Holden, furono descritti come piccole aree scure, non riflettenti, che compaiono nel mosaico endoteliale dopo l'uso di Lac. Sono, in effetti, cellule endoteliali edematose, ripiene di acqua, incapaci di riflettere la luce in modo speculare, apparendo perciò come dei buchi neri. La deformazione di queste cellule avviene posteriormente, verso la camera anteriore: la Descemet ne limita l'espansione verso lo stroma mantenendo, di fatto, immutata la loro forma verso l'esterno, mentre la parete cellulare trova poca o nulla resistenza verso la camera anteriore, ripiena di acqua. La loro superficie diventa così globosa e questo cambiamento non permette l'osservazione al microscopio endoteliale, determinando una non riflessione, un effetto buco nero, "cellula bleb" (Fig. 6).

Bisogna subito dire che il fenomeno Blebs è largamente reversibile, come dimostrato da Nathan Efron nel 2001, confermando le osservazioni di Zantos e Holden. La comparsa di buchi neri è quasi immediata all'applicazione delle Lac sia morbide sia rigide già dopo 10' dall'inserimento; altrettanto rapida è la loro scomparsa dopo 60', con un picco massimo a 30'.

Il fattore scatenante di questa degenerazione idropica cellulare si ritiene sia lo shift del pH stromale, dovuto alla produzione di biossido di carbonio-acido lattico, per la glicolisi attivata dall'ipossia secondaria alle Lac (Holden 1985), relativamente reversibile.

Da più studi sembra ormai certo che l'entità della risposta alle Lac sia inversamente proporzionale al valore di trasmissibilità (Dk/t) della lente nei confronti dell'ossigeno.

La "sindrome da intolleranza alle lenti a contatto" produce, com'è noto, una soggettiva riduzione dell'acuità visiva, fotofobia e edema stromale all'applicazione della Lac. In questi casi si è dimostrato un disordine del mosaico corneale endoteliale con gradi elevati di polimegatismo, che persiste dopo molto tempo negli ex-portatori. Si potrebbe, in un certo senso, riconoscere un ex-portatore di Lac dal suo CV, essendo la tassellazione endoteliale stabile nei portatori di lac da breve tempo. Maggiori

dimensioni cellulari con aumento del polimegatismo si riscontrano solo nei portatori di lungo termine.

Le Gutte

Un altro breve accenno si deve fare sulle gutte endoteliali. L'endotelio corneale con l'età si altera e la perdita delle cellule, oltre a determinare Polimorfismo e Polomegatismo, provoca un ispessimento della membrana di Descemet (Jean Descemet 1732-1811) che, se è concentrato in piccole aree, si caratterizza con formazioni istologiche dette gutte o corpi di Hassall-Henle. Normalmente sono dislocate in aree corneali periferiche e si possono ritrovare con grande frequenza dopo i quaranta anni (in più del 70%). Se centrali, possono essere uno dei segni della Distrofia di Fuchs, che si manifesta tardivamente e, solo di raro in infanzia, particolarmente nel sesso femminile, bilateralmente, anche se si riscontra spesso una cornea più coinvolta dell'altra.

Prima di arrivare alla cheratopatia bollosa terminale, che portava questi pazienti al trapianto corneale a tutto spessore, il quadro clinico della Fuchs si caratterizza per un diffuso ispessimento della Descemet (spesso 20-30 micron) con edema stromale secondario, fino alle formazione di micro bolle epiteliali.

Nelle fasi iniziali le gutte sono l'elemento patologico principale, diffuse su tutta l'area endoteliale e, all'esame speculare, appaiono come buchi neri di varia dimensione, facendo acquistare all'endotelio un aspetto tarlato, a vetro battuto. Oggi al trapianto a tutto spessore non si arriva più. Le nuove tecniche di cheratoplastica endoteliale DSAEK/DSEK permettono di risolvere prima e meglio questa patologia. In sostanza ciò che noi chiamiamo gutte (dal latino guttae= goccia) sono aree di endotelio senza cellule, con addensamento della Descemet e della lamina basale, che appaiono come aree nere all'esame microscopico endoteliale ed alla lampada a fessura.

La Microscopia Confocale

Il microscopio confocale nasce negli anni cinquanta. Le basi teoriche della strumentazione sono state attuate da *Marvin Lee Minsky*, (nato a New York 1927) che si è dedicato, tra l'altro, a studi sull'intelligenza artificiale, suo principale campo d'applicazione. I primi microscopi progettati con tecnologia *CLSM (Confocal Laser Scanning Microscope)*, furono costruiti in Inghilterra all'inizio degli anni novanta e commercializzati dalla ditta BioRad da prototipi costruiti nel *MRC Laboratory of Molecular Biology di Cambridge* su progetti di *W. Bradshaw Amos*, iniziati dieci anni prima. Lo strumento opera come un normale microscopio ottico, ma la risoluzione finale è molto aumentata. Attraverso due diaframmi



Fig. 7 - Modulo Rostok per HRT 3 Heidelberg Engineering; HRT 3 ; Immagini di sezioni corneali dall'epitelio all'endotelio all'HTR 3

(*pinholes*) per la luce emessa e per quella riflessa, s'impediscono al massimo le dispersioni e le interferenze dovute sia alla luce di eccitazione, che viene concentrata sull'area campione, sia alla luce riflessa dagli altri piani, con l'eliminazione di perdite di nitidezza. Il termine confocale descrive appunto la caratteristica di questo

microscopio: il punto d'osservazione e la fonte d'illuminazione sono focalizzati su un unico punto "common focal point".

Tale peculiarità fa ridurre le riflessioni di luce dalle zone vicine al punto d'osservazione,

"chiacchierio" in microscopia, con aumento della risoluzione e dell'ingrandimento. Si ottiene così una visione cellulare e in parte intracellulare, senza arrivare alla visione degli organuli intracellulari, mitocondri o nucleolo. Esistono due modalità di microscopia confocale in oftalmologia: a luce bianca ed a luce laser. Quella a luce bianca è utilizzata dal *Confoscan 4.0*, (Nidek Technologies, Italy), mentre quella a luce laser è usata dal *HRT3-Rostock con Cornea Module* (Heidelberg Eng., Germany) (Fig. 7 e 8).

Il Confoscan 4 della Nidek è uno strumento dedicato allo studio della cornea, il primo commercializzato ed ideato a tale fine. Permette un ingrandimento di 800-1000X, su un'area d'immagine di 300-400 micron di lato con lenti 40X, acquisite da una telecamera ad alta risoluzione. Permette di studiare la cornea in tutti i suoi strati, sezionandola "a fettine" di pochi micron, dall'endotelio all'epitelio, con acquisizione dei valori pachimetrici di ogni strato indagato, per mezzo di un gel viscoso trasparente interposto tra la probe e la cornea. Maggiore è la riflettività dello strato corneale, migliore è la qualità dell'immagine finale, per cui l'endotelio, che è a maggior riflettività, è fortemente evidenziato, mentre lo stroma si nota con minor dettaglio.

L'HRT è uno strumento della Heidelberg Eng., multifunzione, con la possibilità di avere tre moduli. Nell'ultima versione l'HRT 3 può avere:

- il *modulo glaucoma* con il Glaucoma Probabilità Score (GPS) che permette di evidenziare l'evoluzione del danno delle fibre ottiche nel tempo;
- il *modulo retina*, che permette di quantificare lo spessore per settori del polo posteriore della retina;
- il *modulo cornea* che è un vero microscopio confocale.

L'HRT utilizza una sorgente laser a diodo Elio-Neon a 670 nm, fornendo sezioni di cornea di 10 micron di spessore.

La differenza sostanziale tra le due tecnologie consiste nel fatto che l'utilizzo di una sorgente laser permette d'indagare anche le zone periferiche e limbari della cor-



Fig. 8 - Confoscan 4 Nidek

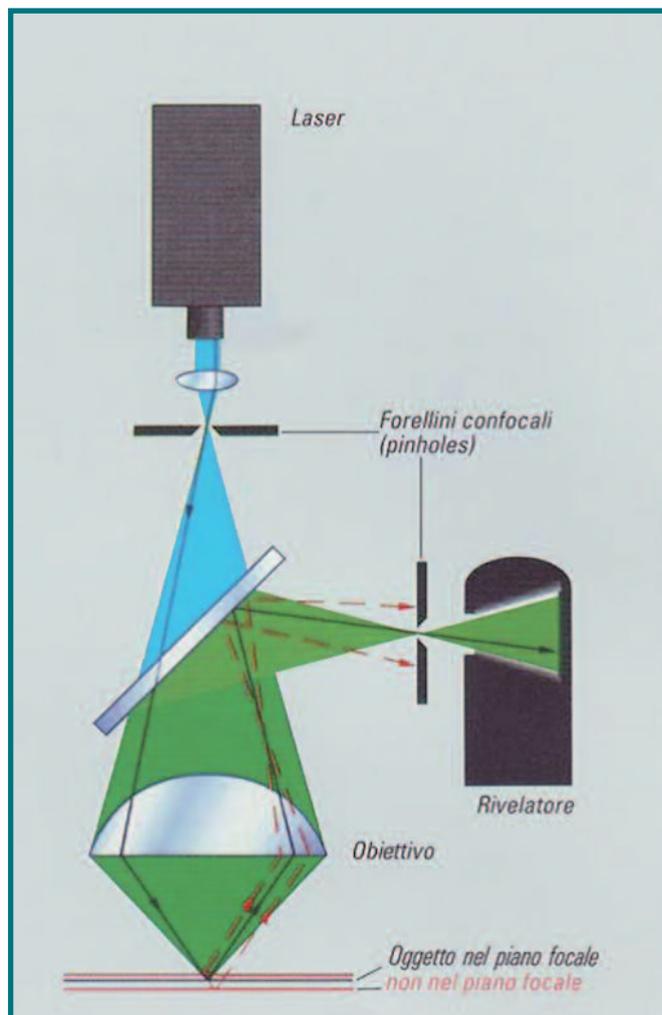


Fig. 9 - Rappresentazione schematica del principio di funzionamento del microscopio confocale

nea-sclera, senza la diffrazione luminosa, propria di queste strutture non trasparenti, molto evidente nella microscopia confocale a luce bianca. L'indagine limbare non è comunque possibile a tutto lo spessore, rimanendo confinata agli strati superficiali, per ora limite di questa metodica anche con luce laser. La microscopia confocale è utilizzata largamente in biologia. Permette lo studio tridimensionale delle strutture indagate, con sezione in piani paralleli dei preparati, minimizzando le interferenze provenienti dalle altre sezioni adiacenti con l'uso di diaframmi, i pinholes, già citati. Per lo studio dei tessuti biologici è usato unicamente il laser come sorgente di luce (Fig. 9 e 10). Questa metodica d'indagine permette quindi un esame istologico di tutta la cornea, lo studio dettagliato delle patologie corneali, delle sezioni dello stroma prodotte dalle diverse chirurgie rifrattive corneali.

Con lo studio confocale molti insuccessi chirurgici si sono compresi meglio, e lo studio confocale della cornea guida ormai l'evoluzione delle tecniche chirurgiche rifrattive, come indispensabile banco di prova. Lo strato

endoteliale è ben visionato ma non acquista maggiore definizione rispetto alla microscopia endoteliale speculare.

Considerazioni Finali

L'endotelio corneale affascina e stupisce l'oculista per la sua sorprendente unicità morfo-funzionale, risultando un "unicum" biologico nel nostro organismo.

Sia la microscopia speculare che quella confocale ne danno un'immagine chiara e dettagliata, senza grandi differenze qualitative. Il limite ancor oggi è che s'indaga una piccola area centrale della cornea, anche se si può spostare il campo d'indagine su zone medio-periferiche, facendo guardare il paziente lateralmente o scegliendo campi non centrali nel menu a disposizione in alcuni strumenti speculari (Topcon 3000 SP) o confocali (HRT3 Rostok). Il futuro avrà come sfida l'indagine limbare e delle cellule staminali con tecnologie non invasive, per un'informazione veloce e confortevole

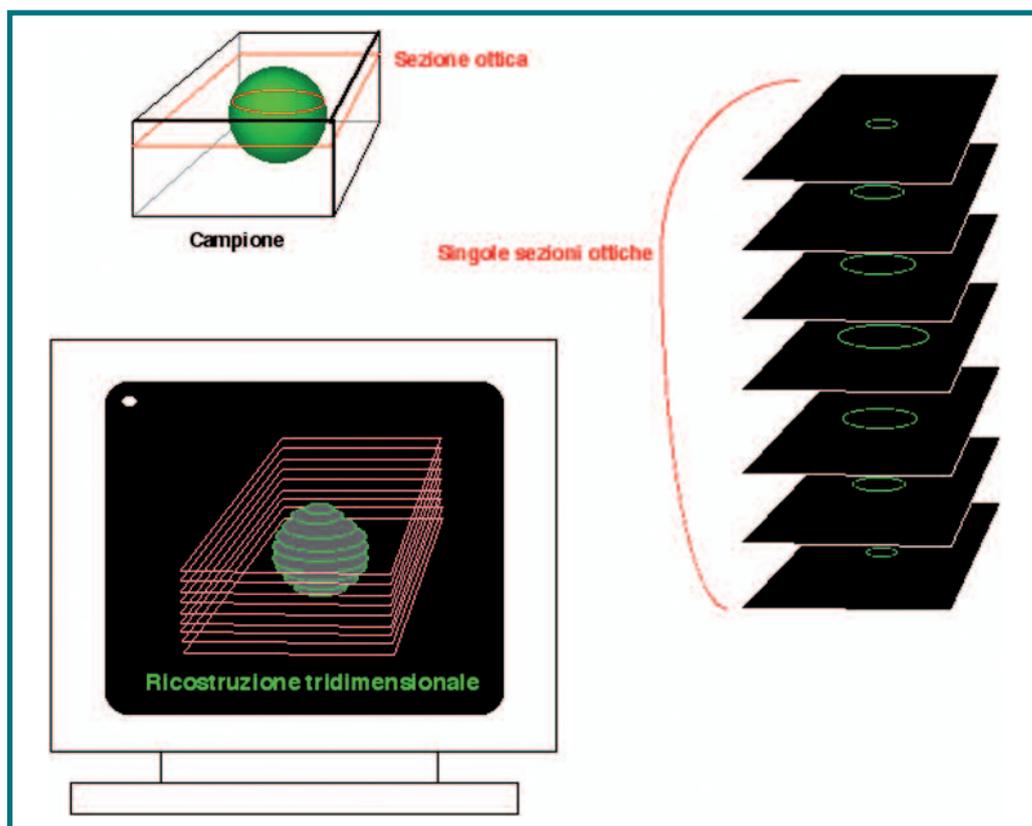


Fig. 10 - Schema microscopio confocale

dello stato corneale globale, compresa la riserva staminale cellulare. Per ora possiamo solo estendere lo studio corneale ancora più diffusamente nella pratica clinica, per avere dati che serviranno nella storia del paziente, e che potranno aiutare le nostre scelte terapeutiche verso decisioni più oggettive, appropriate e documentate. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Zantos SG and Holden BA (1977) "Transient endothelial changes soon after wearing soft contact lens". Am J Optom Physiol Opt. 54, 856-858
2. Efron N, Hollingsworth J, Koh HH, et al. (2001) "Confocal microscopy" In: The cornea. In: Its Examination in Contact Lens Practice. P.86-135, Ed.Efron N. (Oxford: Butterworth-Heinemann)
3. Holden BA, Williams L and Zantos SG (1985) "The endothelial changes in the human cornea". Invest Ophthalmol Vis Sci. 26, 1354-1359
4. MacRae S.M., Matsuda M., Shellan S., et al. "The effect of hard contact lenses on the corneal endothelium". Am J Ophthalmol, 1986. 102: 50.
5. Holden BA, Sweeney DF, Vannas A, et al. "Effect of hard and soft contact lens wear on the human cornea". Invest Ophthalmol Vis Sci 102, 50-57
6. Nathan Efron. "Contact Lens Complication". 2004 Butterworth-Heinemann.
7. J. Wang, D.Fonn, T.L. Simpson, J. Lyndon."Precorneal and Pre- and Post Lens Tear Film Thickness Measured Indirectly with Optical Coherence Tomography". Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44:2524-2528
8. Holden BA, Sweeney DF. "Corneal exhaustion syndrome (CES) in long-term contact lens wearers: A consequence of contact lens-induced polymegethism?". Am J Optom Physiol Opt 1988;65:95P

Le gioie e i dolori di un **trapianto di cornea** a scopo terapeutico

di Mauro G. Distefano, Antonio Rapisarda, Lorenzo Rapisarda

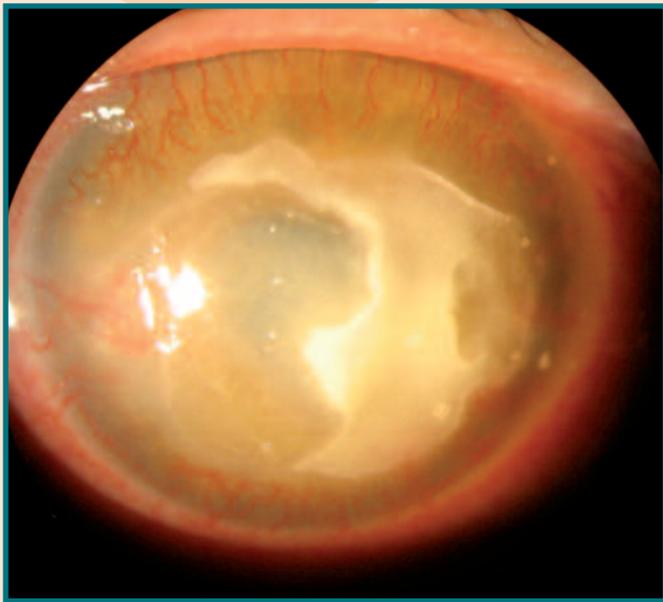


Fig. 1 - Foto del segmento anteriore all'osservazione

S.A., di sesso femminile, portatrice di lenti a contatto (LAC) morbide viene inviata per sospetta cheratite da Acanthamoeba in occhio sinistro, OS.

All'esordio, due mesi prima, era presente sensazione di corpo estraneo durante l'utilizzo delle LAC. Dopo un mese, a seguito di consulto specialistico, veniva posta diagnosi di ulcera corneale e praticata terapia antibiotica locale, Ofloxacina, con scarsi risultati.

Al ricovero la sintomatologia riferita era importante calo del visus con notevole dolore, mentre l'obiettività rilevata era la seguente: iperemia congiuntivale percheratica, nevasi limbari quasi per 360°, estesa ulcera corneale coinvolgente quasi tutta la cornea, con margini non netti ed ascesso nel settore temporale, con ipopion in camera anteriore (fig.1). Non è stato possibile identificare il microrganismo responsabile in quanto le LAC non erano più disponibili e lo scraping corneale è risul-

tato negativo. La terapia praticata localmente è stata: Netilmicina e Ofloxacina alternate ogni ora e PoliEsa-Metilene Biguanide, PHMB, ogni due ore, mentre quella sistemica è stata Ceftazidima im e Vancomicina ev.

Dopo circa una settimana, visto il quadro clinico in peggioramento e l'assottigliamento della cornea, in corrispondenza dell'ascesso, con imminente perforazione, si è deciso di effettuare un trapianto di cornea.

Tale è stato realizzato con trapanazione a tutto spessore del diametro di 8mm così da asportare totalmente il tessuto coinvolto dal processo infettivo. Sfortunatamente si è immediatamente verificata una notevole spinta vitreale con espulsione del cristallino e fuoriuscita di vitreo, mentre l'iride si presentava fortemente atonica.

Il lembo donatore, preventivamente preparato con diametro di 8,5 mm, è stato prontamente assicurato al letto con punti singoli in Nylon, e, dopo avere effettuato una vitrectomia anteriore, è stato definitivamente suturato con soprappiglio continuo in Nylon 10.0. Nel postoperatorio la terapia praticata è stata l'associazione antibiotico-steroidi Tobramicina e Desametasone, il PHMB ogni due ore, gli inibitori dell'anidraasi carbonica, topici e sistemici, e la Ceftazidima im.

Sfortunatamente dopo 2 giorni l'iride si è impegnata nel bordo interno della ferita, nei settori superiori. La sutura sembrava in ordine senza Seidel spontaneo o provocato, la camera anteriore era presente e di normale profondità, non si rilevavano alterazioni del segmento posteriore all'ecografia B scan, mentre il tono oculare era modicamente aumentato.

Come avreste gestito tale evenienza?

- Revisione della ferita e della sutura
- Riposizionamento dell'iride
- Iridectomia

[segue a pag. 45]

Cataract case finding

di Paolo Angeletti, Michele Angeletti

In un articolo precedente ho rilevato l'importanza della formazione del personale medico e paramedico locale in parallelo alla costruzione e all'implementazione delle strutture del progetto: consultazioni esterne, blocco operatorio, reparto. Ho anche fatto l'esempio di come e dove, in Africa Occidentale (ma altre scuole esistono anche nelle altre sottoregioni), si trovino scuole di specialità oculistica e segnalato come sia preferibile, al fine di prevenire la perdita o il furto dei cervelli, che la formazione avvenga in Africa anziché in Occidente. Osservare questi accorgimenti, così come programmare progetti di lungo respiro, sia temporale sia economico, gestiti da un management di provata e controllata onestà, non è pur tuttavia sufficiente a garantire il successo dell'iniziativa.

Perché il progetto riesca, deve essere rispettata la regola anglosassone delle tre A: Il progetto deve essere *Available*, cioè deve esistere, *Accessible*, cioè deve essere raggiungibile e *Affordable*, cioè deve essere alla portata di tutte le borse anche delle più povere.

Se si guarda la mappa dell'Africa, si vede subito che le distanze sono enormi. Non solo tra periferia e capitale ma anche tra periferia e capoluoghi regionali. Per lo più, è in queste locazioni che si trovano, o dovrebbero trovarsi, le sedi dei progetti oculistici. Le capitali sono, in generale, relativamente meglio servite delle periferie.

Le missioni, costruite per lo più in epoca coloniale o con criteri neo-coloniali e che a volte possiedono reparti di oftalmologia, si trovano spesso in località più salubri, magari in altitudine ma, generalmente, fuori mano e sono difficilmente raggiungibili. Detto ciò, resta da considerare che la grande maggioranza degli africani vive di agricoltura, sparpagliata su aree enormi e date la condizione di povertà generalizzata, non può permettersi i costi di un lungo viaggio della speranza. Essi si spostano prevalentemente a piedi. Sapendo che i pazienti oculistici sono, per lo più, anziani, si può dire che, al massimo, possono percorrere poche decine di chilometri.

Ciò premesso, oggi, si pone il problema di come, oltre che *Available*, il progetto sia anche *Accessible*. Sul fatto che debba essere *Affordable* non possono sussistere dubbi. Salvo eccezioni, la prestazione sanitaria nell'Africa sub sahariana è gratuita. Il più delle volte, è un beneficio



Pazienti del reparto femminile dell'ospedale missionario di Nkhoma, Malawi, si rifocillano dopo l'arrivo in ospedale (foto di P. Angeletti)

teorico, perché lo Stato non ha i mezzi, o comunque non attribuisce sufficienti mezzi economici alla Sanità. I programmi di Cataract Case Finding, così come altri, tipo la lotta all'oncocercosi o al tracoma, pur inquadrati e diretti dai locali Ministeri della Sanità, possono realizzarsi solo con il supporto delle agenzie specialistiche internazionali.

Questa nuova strategia d'identificazione, diagnosi e trasporto dei pazienti di cataratta all'ospedale è stata sviluppata dalle ONG dalla metà degli anni 90.

In precedenza esistevano solo tre opzioni:

1. assistenza specialistica in ospedale;
2. missione periodica dello specialista ospedaliero a ospedali satelliti;
3. i così detti Campi della Vista, una tantum di chirurgia di massa in una determinata regione.

La prima opzione, come si è visto non è accessibile a tutti. La seconda, detta *outreach* in inglese o *strategie avancée* in francese, copre un'area relativamente ristretta, con l'inconveniente maggiore di lasciare sguarnito l'ospedale base del progetto per vari giorni. Infatti, lo staff è impegnato nell'ospedale/i satellite/i, prima nelle visite e poi nella chirurgia.

La terza opzione, il campo della vista, si è rivelata, in Africa, la peggiore in termini di qualità di output. A



Foto A e B - Panoramiche parziali dei pazienti che saranno operati di cataratta in giornata. Ogni settimana, circa 150 pazienti sono operati di cataratta nell'ospedale di Nkhoma (foto di P. Angeletti)

fronte di tanti interventi v'è un'alta prevalenza di complicanze e la mancanza di follow up.

La strategia IAT (*Identification-Assessment-Transfer*), pietra miliare del Cataract Case Finding, è indispensabile, se si vogliono rintracciare e operare i pazienti, accompagnandoli all'ospedale e riaccompagnandoli ai villaggi di origine dopo l'intervento. Purtroppo la logistica del programma CCF presenta notevoli difficoltà e costi. Si pensi ai mezzi di trasporto necessari, al carburante, al grande numero di personale locale necessario allo screening e al trasporto dei pazienti da e verso villaggi lontani.

Ciò nonostante essa è, allo stato attuale, il modo migliore di eliminare, in tempi brevi il *backlog* della cecità da cataratta. Fra i tanti esempi che dimostrano l'efficacia del CCF, cito l'ospedale missionario di Nkhoma, in Malawi, dove, un solo specialista, coadiuvato da quattro infermieri specializzati in oftalmologia e altro personale, operando cinque giorni a settimana, eseguiva, nell'anno della mia visita, il 2008, 4.000 interventi di cataratta. La tecnica usata era la SICS (Small Incision Cataract Surgery), tempo medio di durata dell'intervento, cinque minuti. I pazienti erano portati in ospedale e operati il giorno successivo, riportati poi ai loro villaggi il terzo giorno, follow up post-op a due settimane e a sei mesi. Gli automezzi non viaggiavano mai vuoti. Da notare che, come altri vecchi ospedali missionari, la collocazione geografica dell'ospedale di Nkhoma è tutt'altro che ottimale per cui, solo il 5% dei pazienti operati erano *walk-in patients*, cioè, arrivavano per conto proprio. Senza il programma CCF, il reparto oculistico dell'ospedale non avrebbe avuto ragione di esistere.

La strategia IAT prevede le seguenti fasi:

1. Mobilizzazione

L'obiettivo è il gruppo dei pazienti di età superiore ai cinquanta anni. Dopo accordi con le autorità locali e i capi villaggi, essi si radunano, a una data concertata, in chiese o mercati o scuole o altre strutture sanitarie disponibili in loco, dove i volontari dei progetti, con l'aiuto di cartelli e altro materiale, provvedono alla successiva fase di sensibilizzazione.

2. Sensibilizzazione

Il volontario si presenta e spiega, con l'aiuto d'immagini o disegni, il normale aspetto dell'occhio. Spiega poi cos'è la cataratta, come si riconosce e come si cura. Egli usa un linguaggio amichevole, ricco di metafore, "tenda" o "capelli grigi", ecc. (tenda per spiegare che blocca la visione e che si può rimuovere e capelli grigi per spiegare che si tratta di un processo d'invecchiamento). Inoltre egli presenta un paziente già operato con successo ed è importante che il paziente sia scelto con cura affinché il suo intervento sia "convincente". In sintesi, il volontario spiega che la cataratta comporta perdita di vista ma che questa può essere recuperata, che è cosa legata all'età e che peggiora gradualmente col tempo. L'intervento è denominato "grande lavaggio" (perché i pazienti operati ricordano il colare della soluzione salina sull'occhio durante l'intervento). Si ha cura di non pronunciare mai la parola "operazione" che in molti linguaggi africani ha una connotazione negativa. Si spiega che il "grande lavaggio" è indolore e che dura un quarto d'ora, che dopo l'intervento si ritorna a vedere e la qualità di vita migliora notevolmente, che non costa nulla (se tale è la politica dell'ospedale), incluse medicine, cibo, trasporto e che non ci sarà bisogno di un accompagnatore perché lo staff

paramedico si prenderà cura di loro e saranno riportati al villaggio dopo pochi giorni. Il volontario dovrà, nel corso della conversazione, confutare un certo numero di credenze. Egli rileverà che la cataratta è solo legata all'età e non ha niente a che fare con la stregoneria, il malocchio, ecc., che non è vero che sia incurabile, che non è né contagiosa né è legata all'alimentazione, o ad altre malattie, che non è ereditaria, ecc.

Egli dovrà anche tranquillizzare i pazienti dimostrando che non esistono barriere (niente costi, motivo di timore, problemi di trasporto o di assistenza) alla cura della loro cataratta. Rileverà altresì che la tecnica moderna è molto sicura ed efficace a differenza della pratica della medicina tradizionale (lussazione del nucleo) che, là dove praticata dallo stregone, porta sempre alla cecità dell'occhio.

3. Screening

Il volontario chiederà ai pazienti di ascoltare in silenzio e spiegherà ciò che farà poi.

Sceglierà, preferibilmente, un luogo aperto, magari all'ombra di un albero. Anche una stanza illuminata potrà fare al caso. Il paziente dovrà sedere o stare in piedi, spalle alla luce, a sei metri di distanza dall'esaminatore. La distanza sarà segnata sul suolo. Il paziente dovrà coprire un occhio (si comincia con l'esame dell'occhio destro) con il palmo della mano. La conta dita si fa mostrando il dorso della mano, immobile, le dita bene aperte, all'altezza degli occhi del paziente. L'esame deve essere ripetuto e il risultato subito annotato. Tutti quelli che falliscono il test saranno esaminati con una lampadina tascabile e segnalati per un'altra visita che sarà effettuata, in altra data, dall'infermiere specializzato in oftalmologia. Si avrà cura di non toccare gli occhi del paziente; se ce ne fosse bisogno, le mani dell'esaminatore dovranno essere lavate, ogni volta, con acqua e sapone. Il volontario registrerà su un modulo il nome e l'acuità visiva dei pazienti che hanno fallito il test dei sei metri e si accorderà con il capo villaggio sulla data della visita successiva, durante la quale, un infermiere specializzato, farà la diagnosi e darà disposizioni per il trasferimento dei pazienti all'ospedale.

Una visita oculistica in area rurale impone un'attrezzatura semplice. Un panno spesso, di colore nero, ricopre esaminatore e paziente durante l'esame del fundus. Una torcia a pile e una loupe frontale 4x, servono per l'esame degli annessi e del segmento anteriore. Va da sé che un infermiere esperto potrà rilevare altre patologie, in particolare, l'entropion-trichiasi, nelle aree di endemia tracomatosa. Quindi, non solo le cataratte, ma altri casi chirurgici, potranno essere riferiti all'ospedale. L'infer-

miere specializzato scriverà i dati raccolti su una cartella clinica di cui farà una copia che consegnerà al paziente. Potrà essere utile dire al paziente che il documento servirà anche come biglietto per il trasporto verso e dall'ospedale. L'infermiere lascerà al capo villaggio la lista dei pazienti e gli dirà la data in cui i veicoli del progetto passeranno a prendere i pazienti selezionati.

E' molto importante che gli appuntamenti per le consultazioni e il trasporto dei pazienti siano rispettati. Basterà convocare una riunione a vuoto per compromettere per sempre il rapporto di fiducia instauratosi e quindi la possibilità di migliorare la salute oculare di quell'area.

4. Controllo (*Cataract audit*)

Certi progetti impongono il controllo del risultato visivo. Il chirurgo riempie un modulo dove, per ogni paziente, descrive la tecnica utilizzata e l'acuità visiva alla dimissione. E' considerata "buona" un'acuità visiva da 6/6 a 6/18, "borderline" da 6/24 a 6/60 e "povera" se inferiore a 6/60. In quest'ultimo caso il chirurgo deve spiegare se il cattivo risultato è dovuto a un errore di selezione del paziente, se è stato un errore chirurgico o se il visus non è stato ulteriormente corretto con lenti. Se gli errori dovuti al chirurgo superano il 5% dei casi operati, le autorità del progetto sono tenute a prendere misure correttive. Superfluo dire che questo tipo d'indagine non gode di grande popolarità presso i chirurghi.

5. Follow-up post operatorio

Dopo due settimane e sei mesi, l'infermiere specializzato si reca al villaggio e in caso di complicanze riaccompagna il paziente in ospedale.

Come si vede, dietro ad una apparente semplicità e ingenuità di procedure, vista almeno con gli occhi di chi è abituato ai protocolli dei servizi sanitari e degli ospedali europei, ci stanno anni e anni di prove e tentativi, di risultati del tutto inferiori alle aspettative, di strade false che non conducono da nessuna parte, di intoppi di ogni genere che frustrano anche la migliore delle buone volontà. Nel Malawi, portato sopra ad esempio, uno di noi (M.A.) ha dovuto spendere sei anni della sua vita per progettare prima e far partire poi i programmi CCF. Certo, quando poi si arriva ad un risultato straordinario come quello che un solo chirurgo riesce a fare 4000 cataratte in un anno, e quasi tutte di ottima qualità, tali quindi da non richiedere poi di rimetterci le mani, la soddisfazione è grande.

La vera sfida però sarà di far transitare la chirurgia africana dalla SICS alla faco. Ma di questo parlerò un'altra volta.

Ridurre il corso di Laurea in Medicina

Si potrebbe accorciare di almeno un anno la laurea in Medicina. L'annuncio lo ha dato nei giorni scorsi il ministro Mariastella Gelmini in un'intervista rilasciata al quotidiano "il Giornale". Il ministro dell'Università e dell'Istruzione ha sottolineato che al suo Ministero è in fase avanzata di studio il progetto di accorciare almeno di un anno il percorso di studi di Medicina, che attualmente richiede sei anni per la laurea e almeno quattro o cinque per la specializzazione. Il ministro ha precisato, inoltre, che persiste la volontà di abolire il valore legale del titolo di studio, impegno presente nel programma elettorale 2008 del Pdl e ribadito anche nel piano per l'occupazione giovanile elaborato con il ministro del Lavoro Maurizio Sacconi.

Il progetto del Ministro Gelmini è sul tavolo del ministro della Sanità Ferruccio Fazio che lavora d'intesa con quello dell'Università. "Stiamo parlando di una riduzione del percorso universitario in medicina", Fazio ha precisato meglio dove dovrebbe avvenire il "taglio". "Porteremo a quattro anni le specializzazioni che ora sono di cinque, importando il modello europeo e rimanendo nei suoi limiti. In pratica, dove in Europa le specializzazioni sono inferiori ai cinque anni lo saranno anche in Italia. Il percorso - ha continuato Fazio - potrebbe essere abbastanza rapido anche se va normato". Per Fazio si potrebbe ridurre anche la durata dei corsi di laurea, riconoscendo che in questo caso il percorso è più difficile, ma non dovrebbe essere impossibile. Secondo Fazio, che appare molto più attento della Gelmini a non far travalicare il nuovo programma di studi rispetto alle norme fissate dalla CE, una scappatoia potrebbe essere quella di incorporare nell'ambito dei sei anni del corso di laurea anche l'esame di Stato. Se invece "vogliamo rivedere oltre il complesso della riduzione del curriculum formativo credo che ciò sia possibile ma potrebbe richiedere più tempo". E questo lascia intravedere un certo pessimismo del Ministro della Salute sulla possibilità di operare sostanziali revisioni senza mettersi in contrasto con la normativa europea.

Sul "taglio" ci sarebbe un accordo tra le varie strutture interessate e la riduzione della durata delle scuole di specializzazione è stata commentata con favore dal rettore della Sapienza, Luigi Frati secondo il quale l'accorciamento porterebbe "a un aumento dei posti disponibili, che passerebbero da 5000 a 6000 l'anno e questo permetterebbe di ovviare alla carenza di specializzandi: una misura positiva". Frati mette avanti però alcune pregiudiziali, quali la necessità di rivedere contestualmente il piano di addestramento: "Per gli specializzandi in Chirurgia è fondamentale introdurre da subito la pratica degli atti operatori".

Tiepido anche il preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia della Cattolica di Roma, Rocco Bellantone, che è favorevole "purché non si tratti di un taglio tout court che risponda solo all'esigenza di avere un maggior numero di laureati nei prossimi anni". E questo commento solleva ben fondati dubbi sulle reali intenzioni dei Ministri.

Non si sbilancia più che tanto il presidente della Federazione degli Ordini dei Medici (Fnomceo), Amedeo Bianco: "Una proposta che guardiamo con interesse, ma che va calibrata bene per garantire non solo l'apprendimento teorico, ma soprattutto quello pratico, per far sì che il medico sia in grado di fare quello che deve fare". Per valutare in maniera completa la proposta, "bisognerebbe vedere cosa prevede in particolare, se una riduzione degli anni del corso di Laurea oppure delle specializzazioni. "Per quanto riguarda la laurea - prosegue - bisogna garantire un bagaglio di conoscenze teoriche e pratiche che rispondano anche ai dettami europei e che consentano al medico, una volta laureato e fatto l'esame, di esercitare subito la sua professione". "L'importante è intervenire sulle scuole di specializzazione, migliorando e potenziando le attività professionalizzanti". Secondo lui, la via da seguire è quella di rendere immediatamente operativi i giovani medici, "metterli prima a contatto con la prevenzione, l'assistenza, il mestiere già durante la scuola di specializzazione, integrando momenti formativi e pratica professionale, coinvolgendo i servizi sanitari regionali".

Per riassumere, emergono perplessità e cautele tra i vari responsabili della formazione e dell'esercizio professionale dei Medici. Pesantissimo pesa il sospetto che capitozzare il corso di Laurea o l'iter di specializzazione sia un provvedimento volto esclusivamente a "fare cassa" da parte di ambedue i ministeri, Università e Salute.

La posturologia oculare

*Dalla biomeccanica e dalla fisica medica:
un nuovo modo di interpretare l'oculistica e l'intero individuo*

a cura del dott. Massimo C.G. Ferrari

Responsabile servizio di oculistica ed ortottica, Osp San Raffaele – Resnati

Direttore centro multidisciplinare di posturologia oculare applicata

Consul di ricerca fisico medica e biotecnologie Human tech Interface Inc.

Milano, Italy, Frankfurt, Germany

Lo studio dell'organo della vista in tutti i suoi molteplici aspetti non può in nessun modo rimanere confinato in una visione settoriale come è avvenuto nel corso degli anni. Nonostante l'incessante evoluzione delle tecnologie e delle conoscenze clinico-chirurgiche è ora necessario uscire dai confini e sviluppare quella visione olistica e multidisciplinare necessaria per un'interpretazione ancora più completa ed efficace, al fine di rispondere alle esigenze e alle problematiche, sempre più complesse, che i pazienti ci pongono nella società moderna.

Per anni, non per colpa degli oculisti, ma per il periodo storico in cui ci siamo trovati ad operare, abbiamo trascurato fin troppe connessioni e correlazioni che oggi gruppi di ricerca multidisciplinari stanno ricomponendo in un complesso puzzle interpretativo che apre le porte verso nuove risposte e nuovi aspetti del fantastico mondo della visione umana.

L'interpretazione fisica e biomeccanica di molti aspetti anatomo-funzionali, di molte anomalie e disfunzioni che correlano il mondo della visione con il sistema nervoso centrale e con altri distretti direttamente o indirettamente correlati ad esso, ha collocato la postura e tutti i suoi aspetti come uno fra gli elementi fondamentali nella logica interpretativa di molte situazioni di disagio, di aspetti sindromici complessi e di insoddisfazioni croniche da parte dei pazienti anche dopo correzioni ottiche o procedure chirurgiche perfettamente portate a termine.

Il gioco dominante del sistema nervoso centrale, le varie compensazioni che esso mette in atto nel corso della vita, il gioco di coppia e di "squadra" che gli organi e gli apparati gemellati svolgono fa parte di un affascinante - ma per certi versi ancora misterioso - mondo tutto da scoprire, capace di rappresentare al tempo stesso la chiave di volta di molti quesiti clinico diagnostici complessi. Nel nostro corpo sono presenti diversi organi che lavo-

rano in coppia, basti pensare ai piedi, agli arti inferiori, a quelli superiori, alle mani, alle arcate dentarie, ecc, ma in particolare all'organo della vista e all'organo dell'udito, in particolar modo il sistema labirintico. Questi organi, coadiuvati dalla sempre vigile regia del sistema nervoso centrale, hanno la peculiarità di lavorare non solo in coppia ma anche di comunicare e di confrontare fra loro le varie informazioni che ricevono in ogni unità di tempo dal mondo esterno, mettendo in atto un sistema morfo-funzionale completo ed efficiente che non potrebbe in alcun modo verificarsi nel caso di unicità di uno di questi sistemi gemellati. Inoltre, svolgono un'importante ruolo in quel complesso di meccanismi fisici e biomeccanici alla base della nostra postura ed al senso di equilibrio, che va sotto il nome di Sistema Tonico Posturale.

La costruzione del processo visivo è cosa più complessa di una seppur efficientissima macchina fotografica. Entrano in gioco elementi di ogni genere, tra cui il bilanciamento muscolare e la perfetta sinergia e collaborazione fra i due occhi, prima di giungere al cervello, sede eletta della vera e propria visione.

Il lavoro di coppia presuppone inoltre il corretto bilanciamento muscolare fra i due bulbi, ossia la corretta postura statica e dinamica nel corso delle varie escursioni di movimento. Lo scopo ultimo è quello di ottenere una corretta unicità di visione, un'adeguata profondità di campo e un'ottimale visione binoculare e stereoscopica. Insomma, tutti gli ingredienti utili per poter avere una qualità visiva ottimale.

L'alterazione posturale per eccellenza di uno dei due bulbi oculari che comunemente rientra nella classificazione degli strabismi comporta, quando supera un certo grado di asimmetria e quando non è più compensata dal sistema di controllo neuro muscolare, l'insorgenza della diplopia o di effetti pseudodiplopici. Questi, se non risolti in tempi brevi, determinano da parte del si-



Fig. 1 - I videoterminalisti sono la categoria professionale maggiormente esposta alle problematiche posturali che in Italia, dopo le patologie respiratorie ed influenzali, sono la seconda principale causa di assenza dal lavoro per motivazioni sanitarie

stema nervoso centrale varie compensazioni rotatorie dell'asse collo testa e molto spesso del cingolo scapolare con risultati non raramente devastanti dal punto di vista posturologico e del senso dell'equilibrio.

Queste manifestazioni compensatorie (in questo caso definibile come discendenti, ossia che vanno in direzione cranio caudale) si manifestano grosso modo sempre allo stesso modo e con le medesime caratteristiche indipendentemente dall'entità dell'asimmetria oculare rilevata. Tali asimmetrie secondarie sono prevedibili e studiabili secondo studi biomeccanici simulati e virtualizzati dal punto di vista fisico e meccanico.

L'altro aspetto, per anni non preso in considerazione, è quello della dissipazione energetica per unità di superficie: ossia i consumi in termini energetici che un distretto o più distretti corporei interessati dalla modificazione posturale sono in grado di creare. Anche questo aspetto è prevedibile e peraltro clinicamente confermabile dal fatto che i soggetti portatori di asimmetrie posturali hanno solitamente minor resa neuro muscolare nel corso delle varie attività professionali, sportive, e spesso non sono in grado di mantenere una prolungata concentrazione o una continuativa e produttiva attività videoterminalistica.

Tutto quanto sopra detto ha portato alla nascita di veri e propri centri di posturologia oculare, che hanno lo scopo di impostare fin dall'epoca infantile uno screening olistico. Questo parte dallo studio della muscolatura e della situazione clinica dell'apparato visivo per consentire

allo specialista di indirizzare lo studio preventivo verso figure professionali parallele, facenti parte del medesimo progetto di studio, quali ortottisti, dentisti, osteopati, chiropratici fisioterapisti, psicologi clinici, ecc.

Questo lavoro di squadra consente di impostare una precocissima diagnostica posturale e di attivare tutti i possibili meccanismi di recupero e riassetto prima che tali difetti si strutturino nell'età adolescenziale/adulta in vere e proprie alterazioni muscolo scheletriche, sicuramente più difficili da trattare e recuperare in senso completo.

Cosa intendiamo quando parliamo di postura?

In estrema sintesi, ci riferiamo ad un equilibrio fisico psichico ed emozionale dell'individuo nei confronti dell'ambiente esterno con il quale le forze biomeccaniche del nostro corpo

devono agire in senso antigravitario per poter svolgere con un assetto corretto - e quindi con il minimo dispendio energetico - tutte le funzioni attivate e controllate dal sistema nervoso centrale,.

Dunque la corretta postura rappresenta un insieme di forze che ci permettono di mantenere in maniera corretta la posizione eretta, di muoverci e di deambulare, senza creare attriti o forze anomale che provocano un dispendio energetico di tutto l'organismo. Il quale prima o poi ne risulterà sofferente e stremato.

Fino ad oggi l'atteggiamento dei singoli specialisti era quello di occuparsi nella maniera più professionale, approfondita e corretta del settore di propria competenza. Oggi si cerca per quanto possibile di collaborare con altre figure professionali ed altri centri (studio multidisciplinare), al fine di unire le proprie forze, le proprie conoscenze scientifiche e l'esperienza clinica maturata con lo scopo di ottenere quella visione globale del paziente che dovrebbe permettere di raggiungere uno stato di benessere psico-fisico, obiettivo ultimo dell'arte medica in generale; o quantomeno di avvicinarsi il più possibile ad esso.

Oggi si ragiona dunque in maniera più collegiale proprio come un lavoro di gruppo, spesso partendo da principi che risultano in un primo tempo molto lontani dalla tradizionale esperienza clinica; per esempio, valutando e adottando modelli sperimentali frutto dell'ideologia fisica, biomeccanica, informatica o puramente ingegneristica.

Dallo studio di questi modelli si ottengono percorsi logici e dati che, riportati nell'ambito della pratica clinica, permetteranno un'analisi delle problematiche in questione più analitica, dettagliata e razionale. Per il vero, si tratta di elementi non sempre specifici dell'arte medica, e la corretta applicazione dei contenuti teorici non trova sempre adeguati riscontri nella pratica clinica. Ogni individuo è infatti diverso dall'altro e soprattutto ogni individuo viene a trovarsi in una situazione di estremo dinamismo e diversificazione da un momento con l'altro.

Anche l'organo della vista e la sua muscolatura ad esso connessa, essendo parti strettamente correlate al sistema nervoso centrale e rappresentando elementi di risalto nelle dinamiche posturali e dei sistemi di equilibrio statico e dinamico, giocano un ruolo importante in questo tipo di interpretazioni.

Le palpebre, i movimenti del bulbo oculare, il dinamismo pupillare, il processo accomodativo di messa a fuoco delle immagini hanno tutti un importante ruolo nei cosiddetti assetti posturali e sono in grado, qualora siano presenti anche minime sfasature del loro stato, di provocare da parte del sistema nervoso centrale importanti fenomeni di compenso. Questi fenomeni non solo provocano fastidi ed eccessivi affaticamenti all'organo della vista, ma hanno effetti sulla posizione della testa, dell'assetto delle arcate dentarie, del collo, delle spalle, dell'intero assetto della colonna fino alla postura dell'appoggio plantare.

Da queste considerazioni ne consegue l'estrema importanza di far rientrare nelle valutazioni cliniche dei singoli specialisti, oculisti compresi, le interpretazioni e gli approfondimenti di carattere posturologico fin dalle età prescolari. In questo periodo della vita infatti si viene a strutturare il vero e proprio "assetto posturale" ed è proprio in questo periodo che figure come gli osteopati, i chiropratici, i fisioterapisti ed i posturologi possono agire direttamente e con estrema delicatezza sulle asimmetrie presenti, ottenendo in tempi più brevi risultati più brillanti rispetto al trattamento delle medesime asimmetrie in età più mature ed avanzate, in cui la "memoria" posturale difficilmente può essere modificata radicalmente e in maniera stabile e concreta.

Una considerazione: sono ormai molti i paesi in cui l'osteopata o il chiropratico operano in ambienti di neonatologia o di pediatria, al fine di valutare immediatamente la condizione anatomica e strutturale del piccolo paziente, (in questo caso è inappropriato parlare di vera e propria postura...).

Questa precocità di intervento si fonda sulla convinzione che molte asimmetrie e patologie, che si verificheranno nell'età adolescenziale ed adulta, siano diretta conse-

guenza di modificazioni indotte dal passaggio dal canale del parto al momento della nascita.

Per tutti coloro che hanno a che fare con i videoterminali, c'è da dire che la postura assunta di fronte ad uno schermo è quasi sempre innaturale, a causa del ridotto movimento corporeo. La muscolatura della schiena si indebolisce, i dischi intervertebrali sono sovraccaricati e per questo la porzione cervicale cioè l'asse collo-testa-scapole si contrae e spesso è sede di fastidi e di forti sensazioni di affaticamento.

Anche l'adattamento a precarie condizioni di luce può generare problemi, soprattutto per chi permane molto davanti ad un PC.

I nostri occhi sono strutturati per mettere a fuoco oggetti a diverse profondità di campo. In condizioni naturali, l'occhio è sempre in movimento, cosa che non succede quando si staziona per molte ore dinnanzi al terminale in cui tensione emotiva, concentrazione e stato di attenzione determinano varie modificazioni fra cui anche un'accentuata disidratazione della superficie oculare che a sua volta produce vari fastidi e disagi.

Esistono specifiche modificazioni posturali anche in correlazione con i principali vizi rifrattivi.

Nei soggetti MIOPI ad esempio si osservano anomali assetti posturali correlati e correlabili all'entità del difetto rifrattivo esistente ed secondariamente come conseguenza allo stato di necessità visiva personale e professionale del soggetto portatore di ametropia miopica.

Ancestrale è l'atteggiamento posturale ed oculare che nel corso dei secoli e dell'evoluzione dell'essere umano il soggetto miope ha maturato e predisposto per il suo stato di "sopravvivenza personale" e di gestione nei confronti dell'ambiente esterno. Basti pensare alle ormai storiche e lontane epoche in cui non esistevano metodiche diottriche correttive ed in cui l'atteggiamento spontaneo nel tentativo di avvicinare gli oggetti osservati era quello di incurvare e di anteriorizzare l'asse collo testa-spalle, di strizzare gli occhi nel tentativo di sfruttare al massimo le proprie capacità visive e correttive naturali e soprattutto di sfruttare al massimo la luminosità ambientale. Questo atteggiamento era assunto per svolgere al meglio le proprie mansioni dal momento che le ore crepuscolari coincidono notoriamente con le maggiori difficoltà funzionali per un soggetto miope, a causa della "miopizzazione crepuscolare".

Oggi le correzioni rifrattive a favore dei miopi sono molteplici e molto personalizzabili in base alle varie esigenze, sia in senso ottico che laser o microchirurgico. Tuttavia, soprattutto nelle epoche adolescenziali, evolutive o di elevato impatto applicativo e professionale si osservano anche significative evoluzioni dell'entità miopica, il che può portare ad una inadeguata correzione



Fig. 2 - Le basi biomeccaniche e fisiche della posturologia hanno grande rilevanza nell'ambito della preparazione sportiva in particolar modo per quelle discipline agonistiche, nelle quali il fattore vista intesa anche come corretto bilanciamento muscolare ed il fattore equilibrio rappresentano parametri determinanti per ottenere ottimali risultati sportivi ad alti livelli: gruppi di esperti fra cui preparatori atletici, osteopati, chiropratici, fisioterapisti, ecc fanno ormai da tempo parte integrante degli staff itineranti a seguito di grandi personaggi del mondo sportivo.

diottrica per periodi spesso prolungati. Tali situazioni ripetute nel tempo finiscono per determinare in maniera molto subdola e silenziosa vari atteggiamenti posturali compensatori da parte del sistema nervoso centrale, al fine di minimizzare i disagi e lo stress dell'apparato visivo.

Le aree distrettuali più coinvolte in questo fenomeno compensatorio sono l'assetto occlusale dentale ed il corretto rapporto delle arcate dentali; la corretta postura dell'asse testa-collo e cingolo scapolare; il corretto mantenimento delle fisiologiche curvature della colonna in toto, talvolta con modificazioni fino agli appoggi plantari ed alle modalità di deambulazione. Tutto questo con significativi riferimenti e collegamenti innervativi e neurofisiologici per poter mantenere un corretto senso dell'equilibrio e con conseguente dispendio energetico in senso generale (astenopia ed affaticamento psico-fisico-applicativo precoce).

Grazie agli studi di fisica medica, di biomeccanica ed al continuo confronto didattico e clinico tra centri multidisciplinari interessati all'argomento, siamo oggi in grado di affermare che tali compensazioni distrettuali secondarie possono a loro volta indurre in un secondo tempo vere e proprie alterazioni posturali che, qualora non riconosciute e corrette, possono risultare permanenti nelle epoche successive.

Esse sarebbero quindi alla base delle più note patologie muscolo scheletriche, che il più delle volte fra la 4° e la

5° decade di vita sono nella società moderna una fra le principali cause di malessere e disagio, di patologia a carico della colonna e di frequente scarsa resa o assenza lavorativa.

Inoltre le problematiche del MIOPE, soprattutto nelle ametropie medio elevate associate a bulbi di grandi dimensioni e notoriamente più esposti all'ambiente esterno (proptosi miopica) si complicano con altri aspetti che vanno ad influire negativamente sul benessere oculare e psicofisico del soggetto e soprattutto sull'adeguata resa personale e professionale.

In questi soggetti l'organo della vista è sempre messo a dura prova: basti pensare alla facilità con cui una maggiore superficie corneale esposta, correlata ad un diametro corneale maggiore, si disidrata nell'unità di tempo determinando un Dry-eye iperevaporativo sostenuto anche dal rallentato, meno frequente e talora incompleto ammiccamento palpebrale.

L'ammiccamento alterato è legato all'attenzione e all'impegno soprattutto dinnanzi ad un videoterminale, all'assetto posturale il più delle volte non corretto con anteriorizzazione delle spalle del collo, della testa e al costante impegno del sistema accomodativo oculare nel tentativo di ottimizzare il processo di messa a fuoco e il contrasto dell'immagine, purtroppo sempre instabili ed incostanti nel paziente miope. L'insieme di questi fattori è tale da creare e sostenere quella forma di "discomfort" e di disagio, che non è solo limitato al distretto oculare e molto spesso è complicato dal fatto che l'uso delle lenti a contatto, in questi soggetti, è pressoché giornaliero e molto prolungato.

Molti disagi e molte sintomatologie costantemente riferite da molti soggetti miopi, otticamente e clinicamente corretti in modo adeguato con strategie ottiche o chirurgiche, trovano spesso riscontri e risposte andando ad allargare l'indagine clinica e diagnostica su altri distretti extraoculari.

Questi non sono meno interessati e correlati dal punto di vista neurofisiologico e soprattutto posturologico allo sforzo ed all'affaticamento oculare e visivo che comunque fa parte del "dna comportamentale e posturale" di un soggetto miope.

Un numero significativo di casi che riferivano discomfort oculare associato a varie forme di affaticamento psico-fisico e scarsa resa professionale negli studi o nello svolgimento delle proprie attività di lavoro, in assenza di particolari e specifiche patologie oculari, dopo un adeguato studio di carattere posturologico oculare e generale, ha tratto notevoli vantaggi da riabilitazioni di carattere fisioterapico nonché da trattamenti di riassetto posturale da parte di osteopati o chiropratici.

Lo stesso vale per casi talvolta inspiegabili di soggetti

con scarsissima tolleranza all'impiego di sistemi ottici multifocali, nonché a quadri di cronica insoddisfazione visiva ed applicativa dopo interventi refrattivi laseristici o chirurgici, con apparentemente risultato anatomico funzionale ottimale.

In campo sportivo, lo studio posturale è di fondamentale importanza al fine di ottimizzarne i risultati in campo agonistico, sfruttando al meglio le proprie potenzialità neuro muscolari ed il proprio equilibrio; nonché utile nelle età giovanili per offrire i consigli più idonei per il tipo di sport da praticare, sia per il tempo libero, sia a scopo puramente correttivo e riabilitativo.

Lo stesso vale nell'ambito della medicina del lavoro, dove l'esigenza di un perfetto senso dell'equilibrio è non solo importante per ridurre stress ed affaticamento ma diviene elemento di sicurezza e di tutela del lavoratore. Basti pensare a coloro che operano su ponteggi, gru e cantieri sospesi.

Il pensiero medico della società moderna e l'inquadramento clinico e diagnostico in campo strettamente specialistico devono pertanto modificare le proprie strategie "storiche", adeguandosi ad una logica di indagine più olistica e soprattutto multidisciplinare, coinvolgendo sempre più frequentemente figure professionali fino a ieri completamente estranee all'ambiente oftalmologico.

Questo vale per coloro che si occupano di interpretazioni neurofisiologiche, neurooftalmologiche, posturologiche ma anche metabolico alimentari.

Vedere è un processo molto complesso ed articolato. La sede dell'elaborazione di questo fantastico processo è il sistema nervoso centrale, l'energia necessaria per vedere ce la fornisce il nostro corpo, che a sua volta risente delle sostanze utili che noi gli forniamo con l'alimentazione e che eliminiamo mediante l'attività fisica e mentale.

La postura, il tono muscolare corretto, l'energia necessaria per affrontare gli impegni e le fatiche di ogni giorno sono espressione anche di un'adeguata impostazione dietetico alimentare.

Curare gli occhi vuol dire anche prendersi cura di sé, del proprio benessere e porre l'attenzione su abitudini di vita dannose per noi, e che possono portarci ad uno



Fig. 3 - La reception del H San Raffaele Resnati di Milano che accoglie il centro di Posturologia Oculare Applicata nell'ambito dei servizi oculistici ed ortottici emessi

stato di malattia.

Molto spesso, l'occhio affaticato e arrossato non lo è solo per cause esterne quali troppa luce, cloro della piscina o polvere, ma lo è perché ci sentiamo affaticati e stanchi o semplicemente perché la superficie oculare appare disidratata e maggiormente esposta agli agenti esterni, ed il più delle volte tale elemento è direttamente correlato al nostro tipo di impostazione alimentare nonché ad una personale scarsa propensione ad una costante e quotidiana idratazione corporea.

La nostra salute spesso dipende da noi e da come ci comportiamo quotidianamente, e così anche la salute dei nostri occhi.

STRUTTURA E GESTIONE DI UN CENTRO DI POSTUROLOGIA OCULARE

Scopi e Finalità

Integrare nella visita oculistica la valutazione ortottica ed uno screening di base di studio posturologico generale, effettuato da un osteopata, un chiropratico od una figura professionale competente in questo tipo di diagnostica, che ne valuta la situazione e, qualora indicati, effettua i relativi trattamenti in una o più sedute a seconda del quadro clinico riscontrato nel primo incontro.

Alcune patologie e situazioni oculari sono fortemente correlabili e correlate a disfunzioni posturologiche a vari livelli fra cui:

- assetto mandibolo mascellare (occlusione dentale corretta), asse collo - testa, cingolo scapolo omerale, colonna in toto, bacino, appoggi plantari.

Le alterazioni oculistiche che maggiormente sono degne di un approfondimento posturologico sono le seguenti:

- microstrabismi latenti e manifesti, exoforie, iperforie, deficit convergenza, PAC, paralisi congenite ed acquisite dei muscoli oculomotori (con o senza fatti diplopici), nistagmo, deficit di accomodazione e spasmi accomodativi in genere, aberrazioni rifrattive in particolare anisometropie di tipo astigmatico, miopie di grado medio elevato, anisometropie miotiche; aberrazioni determinate da decentramenti delle zone ottiche di lenti a tempiale od impiantate all'interno dell'occhio, o da esiti di chirurgia laser corneale refrattiva; patologie vitreoretiniche, in particolar modo maculopatie e degenerazioni maculari, otticopatie ed alterazioni del campo visivo.

Lo studio posturologico oculare prevede le seguenti fasi clinico diagnostiche di accertamento:

- Visita oculistica completa, indagine del film lacrimale precorneale e sue relative colorazioni di superficie, esame biomicroscopico oculare, esame rifrattometrico (sogg e in cicloplegia) ed acuità visiva per lontano e vicino, studio pressione oculare, biomicroscopia del segmento posteriore oculare
- Valutazione ortottica: studio della muscolatura oculare estrinseca, cover test nelle 9 posizioni di sguardo, test di convergenza, test della Stereopsi mediante Lang test, fusione sensoriale, valutazione del senso Cromatico, nei casi indicati (diplopia) Test di Lancaster
- Valutazione Posturologica completa ed eventuale trattamento Osteopatico per l'eventuale fase Riabilitativa posturologica

- Valutazione di intervento da parte di altri ulteriori supporti professionali indicati al caso

Figure professionali operanti in maniera interdisciplinare nell'ambito dello studio:

- Medico Chirurgo Oculista
- Ortottista
- Osteopata
- Chiropratico
- Fisiatra
- Ortopedico
- Medico del lavoro o Medico dello sport
- Dentista, stomato gnatologo
- Otorino
- Logopedista
- Psicologo clinico
- Contattologo, optometrista, ottico
- Figure di supporto nei trattamenti di mantenimento (fisioterapiste, insegnanti di tecniche di rilassamento, di ginnastica del respiro, Yoga, massoterapia, ecc.)

IMPOSTAZIONI DI TRATTAMENTO

In campo oculistico, diagnosi e trattamento delle alterazioni posturali muscolari mediante successiva valutazione ed esercizi ortottici qualora indicati; correzione mediante sistemi ottici o chirurgia refrattiva dei principali difetti visivi e refrattivi specie se anisometropici; diagnostica tempestiva delle principali affezioni oculari.

Correzione ortottica e trattamento osteopatico delle alterazioni posturali riscontrate; indicazioni sulle impostazioni da tenere come mantenimento degli effetti e benefici ottenuti.

Eventuale indicazioni per altre branche specialistiche e/o tecniche utili al caso specifico ("personalizzazione dei trattamenti"). ■

5 domande agli ortottisti

di Emilia Gallo

Catania

1. **Quanti siamo?**
2. **Dove siamo?**
3. **Che cosa facciamo?**
4. **Quali sono le problematiche più rilevanti legate all'esercizio della professione?**
5. **Riteniamo che la nostra professione sia suscettibile di miglioramento e di sviluppo?**

Perché iniziare con delle domande. Forse perché, per capire dove si vuole andare, è bene chiedersi chi siamo. E quanti siamo. E dove siamo.

Difficile stilare un'anagrafica completa degli Ortottisti oggi in Italia; secondo dati approssimativi stilati dal Ministero dell'Istruzione nell'ultimo triennio, in 17 atenei (i corsi di laurea in Ortottica sono presenti in 20 atenei) si sono laureati 263 Ortottisti.

In 4 Atenei: Ancona - Politecnico delle Marche, Università degli Studi di Cagliari, Università degli Studi Sassari, Università degli Studi Trieste, i corsi di laurea in Ortottica sono stati soppressi.

Negli ultimi 10 anni il legislatore ha molto lavorato per dare alle professioni sanitarie una seria e più avanzata formazione universitaria ed un ruolo nel mondo del lavoro più definito ed integrato da funzioni dirigenziali. Tutto questo fa pensare ad una politica sanitaria che, nella sua strategia, mirava a puntare sulle professioni sanitarie per il raggiungimento degli obiettivi di assistenza.

Come mai, adesso questa controtendenza? Negli ultimi anni abbiamo assistito a modifiche sostanziali negli equilibri numerici delle professioni che operano in campo oftalmologico.

Il numero degli oculisti è in picchiata, diminuiscono i corsi di laurea in ortottica, una forte e ben organizzata professione non riconosciuta (gli optometristi) preme alle porte.

Questi gli elementi, quale lo scenario futuro?

Un vero censimento degli ortottisti non è possibile a causa dell'assenza di un albo professionale o di un ordine

professionale, e questa mancanza di dati precisi ci rende deboli. Il primo elemento nelle contrattazioni, nei progetti di programmazione è un affidabile dato numerico; parafrasando il pirandelliano linguaggio burocratico, ci manca il "certificato di esistenza in vita".

Al "quanti siamo" si aggiunge il "dove siamo". Pochi, molto pochi, strutturati nel SSN; i più lavorano in strutture private o in regime libero professionale; soprattutto questi ultimi costituiscono una moltitudine silenziosa ed invisibile.

Quanti sono? Non sono noti dati certi in proposito e allora anche qui, Pirandello docet: "entra l'invisibile: vaporano i fantasmi".

Quanto ci aiuterebbe un albo o un ordine? Avendo titolo di obbligatorietà potrebbero aiutare l'Associazione Professionale nel lavoro di tutela della professione, tutti gli ortottisti italiani avrebbero un nome ed uscirebbero da quell'anonimato che certo non giova a nessun professionista.

Oltre ad essere invisibili, purtroppo, siamo anche muti. Poca la produzione scientifica, poche le pubblicazioni, quasi nulla la presenza di autori ortottisti su riviste scientifiche di settore; nel web poi, siamo surclassati dagli optometristi, abbondano infatti le pubblicazioni di lavori scientifici anche su tematiche di squisita pertinenza ortottica, come la visione binoculare, che costituiscono addirittura oggetto di tesi di laurea in optometria (professione rigorosamente non riconosciuta). Parliamo quindi, scriviamo, aiutiamo soprattutto i giovani ad esprimere la loro professionalità, a cimentarsi nella comunicazione scientifica; tanti sono i meritevoli, hanno solo bisogno di spazio e di coraggio.

Più spazio all'associazionismo aiuterebbe a promuovere l'immagine ed il lavoro della nostra professione.

Giovani: cosa chiede loro il sistema salute oftalmologico? Da una intervista a campione i risultati sono stati nell'ordine:

- Semeiotica
- Assistenza oftalmologica (esecuzione della parte semeiotica della visita oculistica)
- Ortottica
- Assistenza in sala operatoria
- Ipovisione

I primi tre punti rappresentano un aspetto consolidato del nostro ambito professionale, gli ultimi due hanno visto una crescita esponenziale di occupazione per la nostra professione.

Nessun problema nella riabilitazione dell'ipovisione, il nostro percorso formativo ci rende a pieno titolo il professionista più qualificato.

Per quanto riguarda l'assistenza in sala operatoria, le strutture, soprattutto quelle accreditate, sollevano qualche problema normativo. Bisognerebbe quindi, intervenire presso gli assessorati regionali di competenza per dirimere e sanare la questione definitivamente.

Altra problematica molto sentita ed irrisolta è l'assoluta incompatibilità di libera professione per gli ortottisti dipendenti di strutture sanitarie pubbliche; è una questione che riguarda tutto il comparto, e proprio per questo, risulta incredibile che non si sia ancora trovata una soluzione. Conosciamo tutti il livello retributivo del settore, impossibile quindi che una famiglia riesca a sopravvivere (non vivere) con cifre del genere. Perché non autorizzare quindi l'intramoenia?

Le maggiori carenze di tutela sono però sempre nel settore privato, i colleghi lamentano contratti con riferimenti tariffari molto bassi, trattenute previdenziali elevate e così via.

Forse anche questo è legato alla mancanza di una anagrafica completa, sapere quanti sono gli ortottisti che esercitano nei vari ambiti aiuterebbe a controllare i contratti di settore.

Più visibilità ci darebbe più tutela?

La ragione direbbe di sì, la realtà è tutta da comprovare. Il futuro ci dirà.

Un futuro incerto, per la verità; e cosa stiamo facendo per far sì che le nostre aspettative di crescita e sviluppo professionale abbiano conferma?

“Diventa il cambiamento che vuoi vedere avvenire nel mondo” - Gandhi.

Probabilmente l'impegno del singolo gioca un ruolo molto più importante di quanto non si creda, il ruolo delle associazioni professionali è importante, ma vano se non supportato da una categoria dotata di una reale coscienza professionale.

Impegno di tutti, quindi, è anche ciò che si chiede nei periodi più difficili di una società; e impegno è ciò che si chiede alla nostra categoria che, per la verità, ai momenti difficili ed alle difficoltà è ben abituata.

E' degli ultimi giorni la notizia che la XII Commissione del Senato, martedì 2 agosto, ha approvato all'unanimità il disegno di legge 1142, sull'istituzione degli ordini delle professioni sanitarie, infermieristiche, ostetrica, riabilitative, tecnico-sanitarie e della prevenzione. Il testo ora dovrà iniziare il suo iter procedurale nei due rami del parlamento, a cominciare dal Senato, per l'approvazione definitiva e la trasformazione in legge.

Il disegno di legge prevede per gli ortottisti l'appartenenza ad un ordine di area riabilitativa, all'interno del quale si istituiranno:

1. albo della professione di fisioterapista
2. albo della professione di logopedista;
3. albo della professione di podologo
4. albo della professione di ortottista e assistente di oftalmologia
5. albo della professione di terapeuta della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva
6. albo della professione di tecnico della riabilitazione psichiatrica;
7. albo della professione di terapeuta occupazionale;
8. albo della professione di educatore professionale.

Il rischio che nell'ambito di un ordine di area si possa venire schiacciati dalle professioni più numerose è possibile. Ma è anche vero che gli strumenti di controllo democratico per garantire le minoranze esistono, basta applicarli. Per contro, molte sono le problematiche comuni alle professioni sanitarie della riabilitazione e, quindi, fare gruppo sarebbe molto utile per il raggiungimento di molti obiettivi.

In fondo anche nel mondo del lavoro si riflette quella che è una tendenza della società attuale, la multiculturalità. Imparare a confrontarsi con gli altri anche se sono diversi da noi, vuoi per cultura vuoi per opinioni, considerare il nuovo non come una minaccia ma come un valore aggiunto e trarre da questo occasioni di crescita comune.

Crescere e migliorare non è solo una possibilità, è un dovere che dobbiamo a noi stessi ed alla collettività. Chiudersi agli altri servirebbe solo ad implodere le nostre problematiche professionali, apriamoci quindi al dialogo.

Alla fine ricorderemo non le parole dei nostri nemici, ma il silenzio dei nostri amici.

Martin Luther King ■

La Commissione Europea vuole modernizzare la direttiva sulla qualificazione professionale

“La Commissione Europea sta conducendo approfondite consultazioni con tutte le entità coinvolte allo scopo di rinnovare la direttiva sulle qualificazioni professionali.

Il Commissario al mercato interno, Michel Barnier, ha dichiarato “L’aggiornamento delle direttive sulle qualificazioni professionali è una delle priorità indicate dalla legge sul Mercato Comune e renderà più competitiva l’economia europea, favorendone la crescita e la creazione di posti di lavoro. È necessario rendere più facile lo spostamento dei professionisti, laddove si creano richieste di lavoro. Durante questo processo saranno presi in considerazione numerosi importanti aspetti, quali la creazione di una tessera professionale per alcune professioni interessate e il miglioramento dei profili professionali per alcune altre.”

La “Carta Verde” sottolinea alcune possibili soluzioni per realizzare gli scopi già individuati in passato, sviluppando allo stesso tempo nuove strategie per migliorare la mobilità.

Per esempio l’introduzione di una tessera professionale strettamente correlata con il sistema informatico del mercato interno (IMI) potrebbe rendere molto più facile per i professionisti vedere riconosciute le loro qualificazioni in un altro Stato Membro della UE. Una tessera professionale rilasciata dalle competenti autorità nello Stato Membro di origine del professionista potrebbe quindi consentirgli di dare direttamente valore legale alle sue credenziali (cioè dimostrare di possedere le necessarie qualificazioni e di essere autorizzato all’esercizio professionale nei confronti dell’utenza, dei datori di lavoro e delle autorità preposte di un altro Stato Membro).

Eguale, tutti coloro che hanno titolo per essere coinvolti nella discussione sono invitati a dare le loro opinioni riguardo alla potenziale utilità di nuove piattaforme comuni, create per facilitare la mobilità dei professionisti mediante lo sviluppo di criteri comunitari condivisi per le qualificazioni professionali, laddove non vi sia un riconoscimento automatico. Essi potrebbero essere utilizzati per ridurre le disparità nelle richieste dei profili professionali.

Inoltre, i profili professionali minimi, quali il numero di anni per conseguire la laurea, richiesti per certe professioni (p.e. alcune professioni sanitarie e gli architetti) potrebbero essere modificati. A questo scopo, potrebbero essere necessarie alcune variazioni nella durata e nel contenuto del corso di studi, così come eventuali cambiamenti nei metodi di valutazione della padronanza delle lingue richieste per le professioni sanitarie.

Questo rafforzerebbe anche la validità legale del riconoscimento automatico delle qualificazioni.

Tutti coloro che hanno titolo a fornire il loro parere sono invitati a rispondere alla consultazione entro il 20 settembre 2011. La commissione organizzerà successivamente una conferenza ad alto livello il 7 novembre 2011 e una bozza di direttiva è prevista per il dicembre dello stesso anno”.

Questo è il comunicato stampa rilasciato dalla Commissione.

A inizio luglio la Sezione di Oftalmologia della UEMS ha ricevuto, tramite la UEMS stessa, una corposa documentazione inviata dalla Commissione Europea, che si articola su numerose bozze di documento, quali la tessera professionale europea, il principio dell’esercizio parziale di una professione, la mobilità temporanea (espatri limitati nel tempo), le misure di compensazione (in caso di differente durata del corso di studi), i professionisti solo parzialmente qualificati (p.e. specializzandi agli ultimi anni), nuove competenze per i farmacisti, ecc.

Dopo aver disposto lo scenario per ciascuno dei punti in esame, la CE pone delle precise domande, in totale ben 24. Che la UEMS e le sue varie Sezioni abbiano lavorato bene durante la prima con-

sultazione, dando un contributo articolato ed incisivo, lo dimostra il fatto che almeno una decina di queste domande riguardano direttamente o quasi l'attività dei professionisti della salute e un intero capitolo è dedicato alla mobilità dei medici specialisti. Per focalizzare meglio il problema, possono essere utili alcune informazioni di fondo.

La Commissione Europea insiste, nei suoi documenti, sul fatto che tutti gli strumenti che possono facilitare il riconoscimento delle qualifiche professionali porteranno benefici non solo ai singoli professionisti interessati a spostarsi in un altro Stato Membro della CE, ma anche per l'economia e il benessere sociale in generale. La Carta Verde raccoglie i punti di vista di tutti coloro che hanno titolo ad esprimerli sull'aggiornamento sulla Direttiva per le qualifiche professionali (Direttiva 2005/36/EC). Suo scopo primario è quello di facilitare la mobilità dei cittadini europei per scopi professionali. È uno dei dodici meccanismi di crescita proposti nella legge sul Mercato Comune della Commissione (IP/11/469).

E' sotto gli occhi di tutti che la popolazione in età lavorativa si sta rapidamente assottigliando, ma nel contempo la richiesta di prestazioni altamente qualificate rimane la chiave di volta dell'espansione del benessere in futuro. La CE ci fornisce un dato interessante: essa ha infatti calcolato che la richiesta di professionisti qualificati dovrebbe aumentare di oltre 16 milioni di posti di lavoro nella Unione Europea entro il 2020 (in solo 9 anni!).

Con queste previsioni, è indispensabile che sia possibile dare un riconoscimento legale alle professionalità potenzialmente mobili all'interno della UE nel modo più semplice, rapido e "garantista" possibile per tutti (prestatori d'opera e utenti del servizio). Inoltre, l'invecchiamento della popolazione europea porterà entro il 2050 ad una riduzione della forza lavoro dell'Unione di almeno 68 milioni di unità. Questo comporterà inevitabilmente una grave carenza in molti Stati Membri.

La Carta Verde fa seguito ad un precedente documento su come la direttiva funziona in pratica (IP/10/1367) e a una prima pubblica consultazione a livello tecnico condotta nel gennaio 2011 (IP/11/14). Un documento finale di valutazione e un riassunto delle risposte alla prima consultazione saranno pubblicati entro la fine di giugno.

Il problema più importante viene però dalla motivazione per la quale si è deciso di "modernizzare" la Direttiva sulle Qualificazioni Professionali, e cioè che si ritiene che l'attuale Direttiva sia una pastoia per la libera circolazione. Quindi, non ci vuole molto a prevedere che la nuova versione sarà improntata ad un marcato "liberismo", e che molti strumenti di controllo saranno smussati o aboliti. Per esempio, una delle proposte è quella di dare piena libertà ai farmacisti di aprire un esercizio dove vogliono, al limite anche di fronte ad una farmacia già esistente (in Italia il numero delle farmacie è parametrato a quello degli abitanti). Così si corre il rischio di aver 200 farmacie in piazza del Duomo e nessuna nel paesello delle Murge.

Fortunatamente, siamo stati messi sul chi va là dalla prima indagine, e quindi come Sezione di Oftalmologia abbiamo esercitato forte pressione sulla UEMS perché non passi il principio che chiunque può andare a spasso per l'Europa giocando al dottore.

La UEMS è assolutamente in linea con quanto da noi sostenuto, a tal punto che nel verbale della riunione del Consiglio generale della UEMS, tutta questa problematica porta come titolo del paragrafo: "Migliore mobilità non deve significare peggiore qualità delle cure", titolo che è stato da noi proposto e fatto proprio da diversi componenti del Board UEMS.

Per concludere, al momento i vari Delegati della Sezione stanno preparando le risposte, per fine luglio prepareremo un documento di sintesi finale e ai primi di agosto lo manderemo alla UEMS. Speriamo bene.

*Per ulteriori informazioni, è consigliabile consultare il sito:
http://ec.europa.eu/internal_market/qualifications/index_en.htm*

[segue da pag. 30]

Le gioie e i dolori di un **trapianto di cornea** a scopo terapeutico

di Mauro G. Distefano, Antonio Rapisarda, Lorenzo Rapisarda

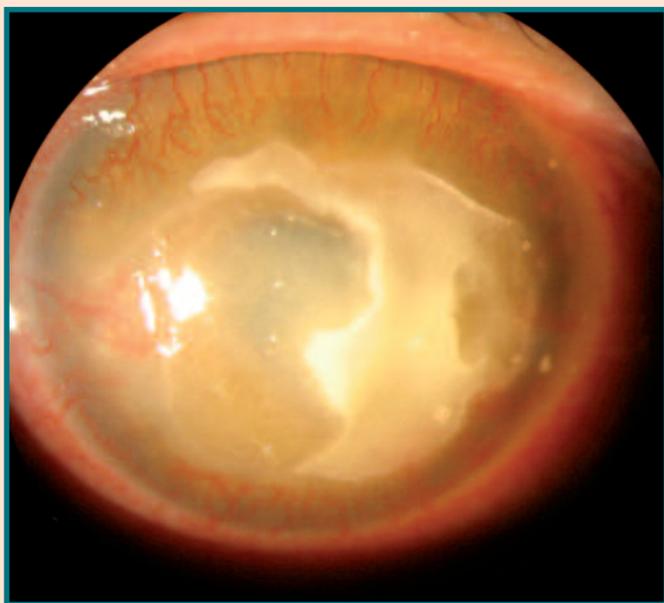


Fig. 1 - Foto del segmento anteriore all'osservazione

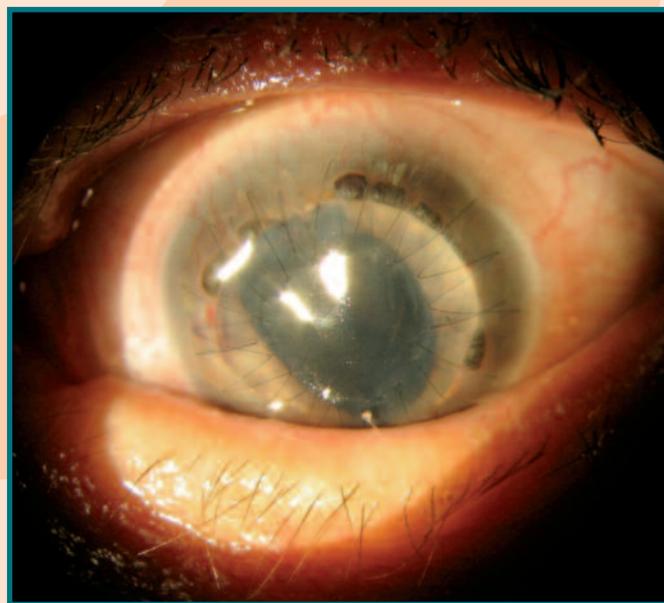


Fig. 2 - Impegno irideo e chiusura angolare

S.A., di sesso femminile, portatrice di lenti a contatto (LAC) morbide viene inviata per sospetta cheratite da Acanthamoeba in occhio sinistro, OS.

All'esordio, due mesi prima, era presente sensazione di corpo estraneo durante l'utilizzo delle LAC. Dopo un mese, a seguito di consulto specialistico, veniva posta diagnosi di ulcera corneale e praticata terapia antibiotica locale, Ofloxacina, con scarsi risultati.

Al ricovero la sintomatologia riferita era importante calo del visus con notevole dolore, mentre l'obiettività rilevata era la seguente: iperemia congiuntivale percheratica, neovasi limbari quasi per 360°, estesa ulcera corneale coinvolgente quasi tutta la cornea, con margini non netti ed ascesso nel settore temporale, ed ipopion

in camera anteriore (fig.1). Non è stato possibile identificare il microrganismo responsabile in quanto le LAC non erano più disponibili e lo scraping corneale è risultato negativo. La terapia praticata localmente è stata: Netilmicina e Ofloxacina alternate ogni ora e PoliEsa-Metilene Biguanide, PHMB, ogni due ore, mentre quella sistemica è stata Ceftazidima im e Vancomicina ev. Dopo circa una settimana, visto il quadro clinico in peggioramento e l'assottigliamento della cornea, in corrispondenza dell'ascesso, con imminente perforazione, si è deciso di effettuare un trapianto di cornea.

Tale è stato realizzato con trapanazione a tutto spessore del diametro di 8mm così da asportare totalmente il tessuto coinvolto dal processo infettivo. Sfortunatamente

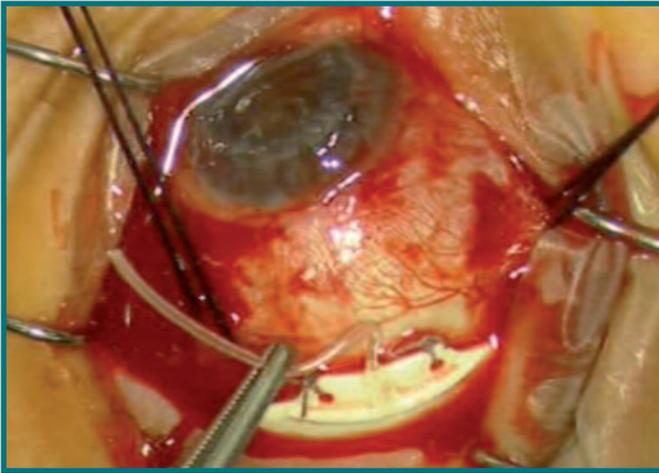


Fig. 3 - Protesi drenante suturata alla sclera

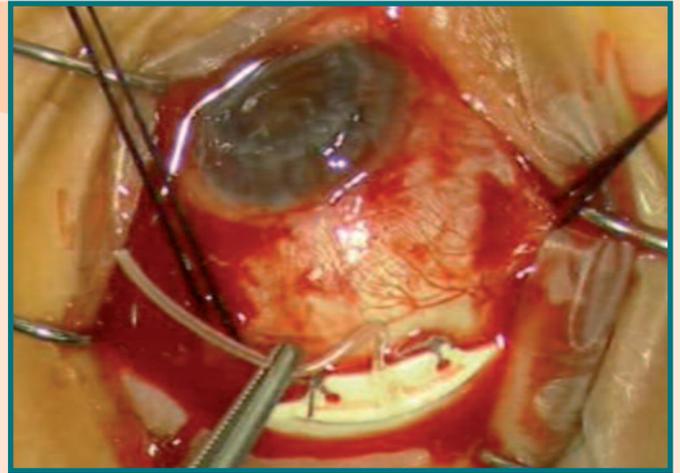


Fig. 4 - Dissezione di tunnel sclerale

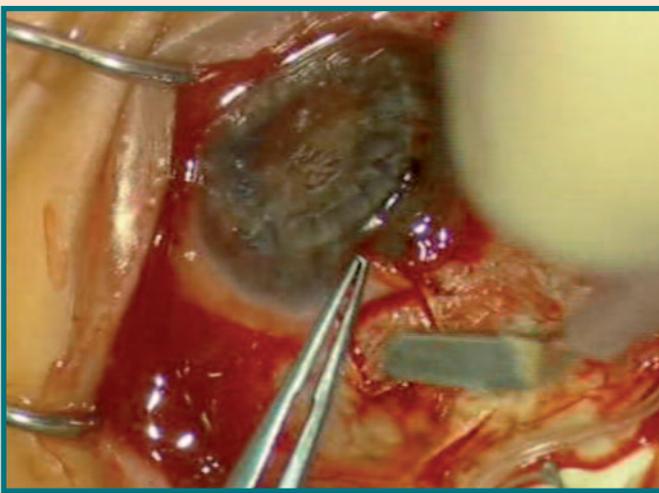


Fig. 5 - Dissezione di sportello sclerale

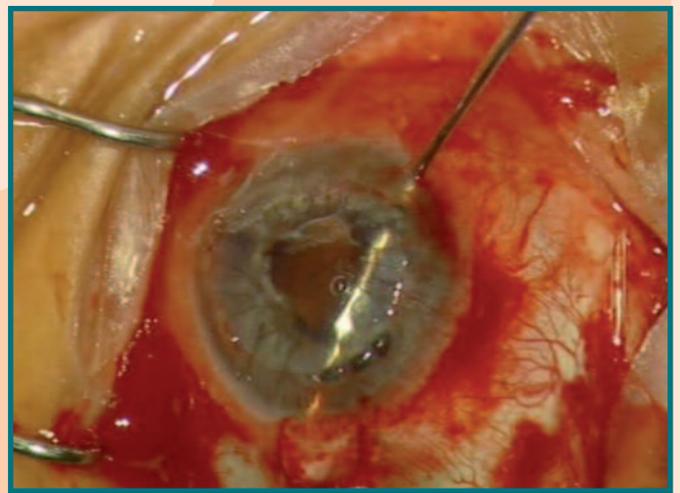


Fig. 6 - Riposizionamento dell'iride impegnata

si è immediatamente verificata una notevole spinta vitreale con espulsione del cristallino e fuoriuscita di vitreo, mentre l'iride si presentava fortemente atonica. Il lembo donatore, preventivamente preparato con diametro di 8,5 mm, è stato prontamente assicurato al letto con punti singoli in Nylon, e, dopo avere effettuato una vitrectomia anteriore, è stato definitivamente suturato con soprappiglio continuo in Nylon 10.0. Nel postoperatorio la terapia praticata è stata l'associazione antibiotico-steroidale Tobramicina e Desametasone, il PHMB ogni due ore, gli inibitori dell'anidraasi carbonica, topici e sistemici, e la Ceftazidima im.

Sfortunatamente dopo 2 giorni l'iride si è impegnata nel bordo interno della ferita, nei settori superiori. La sutura sembrava in ordine senza Seidel spontaneo o provocato, la camera anteriore era presente e di normale profondità, non si rilevavano alterazioni del segmento posteriore all'ecografia B scan, mentre il tono oculare era modicamente aumentato. Si è effettuata una revisione

chirurgica della ferita che è risultata a tenuta, il tessuto irideo è stato riposizionato con spatola ed è stato apposto un punto singolo in Nylon 10.0.

Purtroppo dopo 2 giorni l'iride si incarcera nuovamente all'interno della ferita, stavolta nei settori inferiori e con marcato ipertono. Viene effettuata un'iridotomia periferica con Nd:YAG laser, ma senza evidente efficacia tanto che nei giorni successivi l'impegno si estende ulteriormente con chiusura dell'angolo camerulare ed aumento dell'ipertono (fig. 2).

Si è scelto di trattare il quadro sopra descritto impiantando una protesi drenante di Baerveldt, valutando ad alto rischio di fallimento un' eventuale trabeculectomia. Nelle fasi iniziali della procedura è stata effettuata la peritomia della congiuntiva, l'isolamento dei muscoli retti laterale e superiore e l'ancoraggio della protesi alla sclera con punti non riassorbibili (fig. 3). Successivamente è stato disseccato un tunnel sclerale non a tutto spessore (fig. 4), per consentire l'adeguata copertura del tubino,

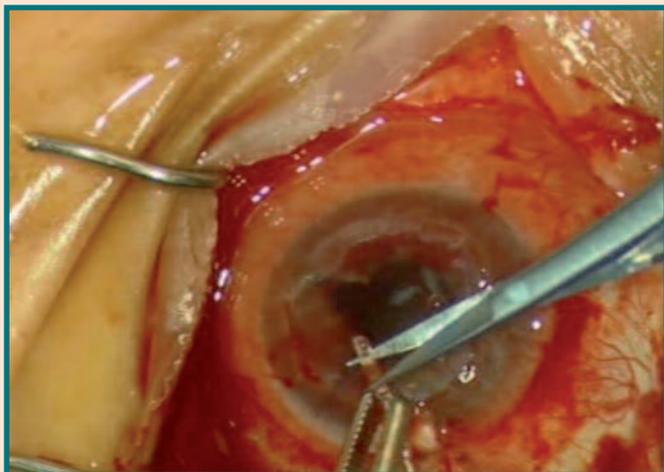


Fig. 7 - Riduzione della lunghezza del tubino della protesi drenante

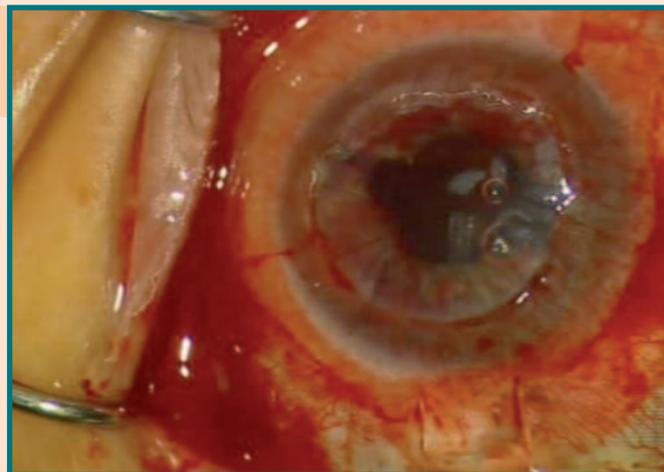


Fig. 8 - Sutura dello sportello sclerale

ed uno sportello sclerale (fig. 5) attraverso cui si penetra in camera anteriore. L'iride viene riposizionata con spatola smussa (fig. 6) ed il tubino accorciato, per evitarne il contatto con l'endotelio corneale (fig. 7). Purtroppo, non riuscendo a riaprire l'angolo camerulare, si è costretti ad impiantare l'estremità del tubino dietro l'iride. Nelle fasi finali si appongono dei punti staccati in Nylon per chiudere lo sportello sclerale (fig. 8), ed un nuovo soprappiglio in Nylon 10.0 all'interfaccia lembo/letto per sostituire la precedente sutura continua (fig. 9). L'intervento si conclude con la chiusura temporanea del tubino con filo riassorbibile (fig. 10) e con la sutura della peritomia.

Nel postoperatorio, dopo oltre 1 mese, l'acuità visiva naturale è pari a 1/50, la pressione oculare è nella norma, l'iride non si è ulteriormente impegnata e il lembo trapiantato mantiene la sua trasparenza, (fig.11). La terapia postoperatoria praticata è l'associazione antibiotico steroide e il PHMB.

Discussione

L'intervento di trapianto di cornea rappresenta una importante opzione nella cura delle cheratiti infettive severe, e viene effettuato coll'intento di rimuovere e curare il processo infettivo, cheratoplastica a scopo terapeutico. In particolare è indicato in caso di:

- fallimento della terapia medica,
- esteso coinvolgimento del tessuto corneale,
- marcato assottigliamento corneale con imminente rischio di perforazione,
- interessamento del limbus con possibile estensione alla sclera,
- interessamento delle strutture del segmento anteriore e rischio di endoftalmite.

In presenza di franca perforazione corneale il trapianto può essere eseguito anche a scopo tettonico ovvero per ripristinare l'integrità del bulbo oculare [1-3].

Nei paesi industrializzati le cheratiti infettive sono una causa poco frequentemente di trapianti di cornea, ma lo stesso non si può dire per i paesi in via di sviluppo o emergenti ove la cheratoplastica a scopo terapeutico per le infezioni corneali costituisce una importante voce nelle statistiche dei trapianti di cornea [4-9].

Le cheratiti che più frequentemente finiscono a trapianto sono quelle causate da *Pseudomonas Aeruginosa*, da funghi appartenenti alla specie *Fusarium* e da *Acanthamoeba* [3,10-11].

Va osservato che nell'ultimo decennio, grazie all'impiego di nuovi e più potenti antimicrobici, si è assistito ad un sempre minore ricorso alla cheratoplastica terapeutica e comunque ad aumento delle percentuali di eradicazione dell'infezione sia con la sola terapia medica che in associazione a quella chirurgica [12].

L'intervento di trapianto di cornea maggiormente impiegato nel trattamento delle cheratiti infettive severe è la cheratoplastica perforante. La procedura, che prevede la rimozione e la sostituzione del tessuto corneale a tutto spessore, dall'epitelio all'endotelio, presenta in questi casi delle indubbe difficoltà tecniche. Infatti nella fase di escissione oltre al tessuto francamente interessato dall'infezione va rimosso anche un margine sano di 0,5-1mm [3,13]. Le dimensioni finali del trapianto saranno spesso ampie, condizione che predispone allo sviluppo di complicanze postoperatorie, quali la formazione di sinechie con chiusura angolare ed ipertono, e ad un maggiore rischio di rigetto per la prossimità del tessuto donatore alle cellule del sistema immunitario e ai vasi del limbus. Inoltre la rimozione del tessuto malato im-

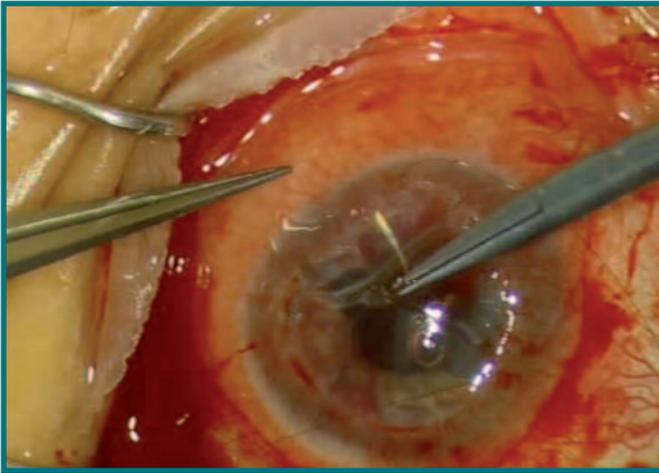


Fig. 9 - Apposizione di nuova sutura continua

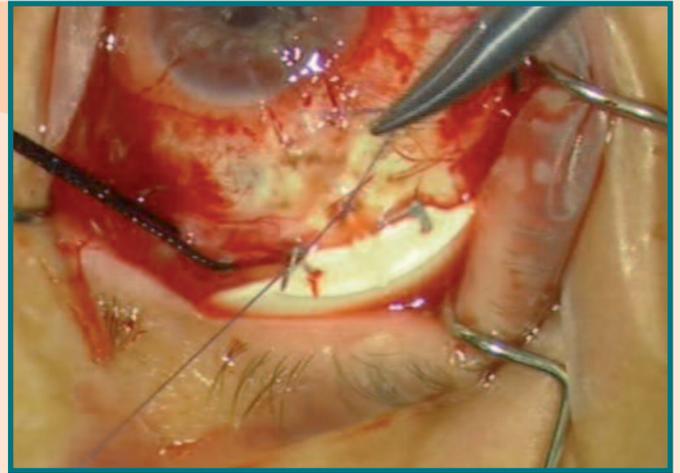


Fig. 10 - Chiusura del tubino con sutura riassorbibile

pone spesso la realizzazione di un trapianto decentrato gravato da un risultato funzionale scarso [14-15].

Le fasi iniziali dell'intervento, la trapanazione e la rimozione del tessuto corneale, sono particolarmente delicate e gravate, come abbiamo visto più sopra, da un alto rischio di lesione delle strutture del segmento anteriore, iride e cristallino, e di estrusione delle stesse e del vitreo. Sembra che queste complicanze siano legate al profondo processo infiammatorio che coinvolge il segmento anteriore e le sue strutture; frequentemente, come nel caso riportato, l'iride si presenta fortemente malacica e atonica. La fase di escissione richiede quindi estrema accortezza e capacità chirurgica, va realizzata in condizioni di ipotono e può essere effettuata con trapano o manualmente. In caso di perforazione corneale alcuni autori consigliano di eseguire la rimozione del tessuto procedendo per strati via via più profondi e mantenendo un andamento centripeto [16-17].

La fase successiva prevede la rimozione del materiale infiammatorio e/o purulento presente in camera anteriore e dei tessuti, iride e cristallino, francamente coinvolti dall'infezione, e si conclude con l'irrigazione della camera anteriore con antimicrobici. Se invece è presente un' endoftalmite bisogna essere ancora più aggressivi rimuovendo il cristallino o la lente intraoculare (IOL) effettuando una vitrectomia ed iniettando antimicrobici in camera vitrea [16, 18].

La procedura si conclude con l'apposizione del lembo donatore, preventivamente preparato con punch o manualmente, con dimensioni superiori al letto di 0,5-1 mm. Il lembo viene suturato con Nylon 10.0 avendo cura di evitare i passaggi a tutto spessore perché, in caso di recidiva della cheratite, predispongono all'invasione della camera anteriore [18-19].

Il postoperatorio di questa chirurgia è molto impegnativo,

richiedendo numerosi e ravvicinati controlli per una gestione ottimale del decorso. Il paziente va mantenuto sotto copertura antimicrobica locale, per prevenire la recidiva dell'infezione, per diverse settimane o mesi; la posologia va ridotta gradualmente e lentamente, prima della sospensione. In caso di trapianti per cheratiti fungine o erpetiche, la terapia antifungina o antivirale sistemica va anch'essa proseguita per diversi mesi [3, 11, 18-21].

Numerose sono le complicanze che si possono verificare nel postoperatorio; quelle precoci sono l'insufficiente apposizione dei margini della ferita, l'ipo/atalamia, l'uveite, la formazione di sinechie, il glaucoma, i difetti epiteliali e la recidiva del processo infettivo; quelle tardive sono il glaucoma, la cataratta, lo scompenso corneale, la tisi bulbare [3,13,22]

Nel caso in esame ci siamo confrontati con un incoercibile impegno irideo associato ad ipertono, refrattario alla terapia medica. Non sappiamo spiegare con sicurezza le cause di queste complicanze. Avendo escluso problematiche relative alla ferita ed alla sutura ed un distacco di coroide, riteniamo che probabilmente alla base di tutto possa esservi il processo infettivo/infiammatorio che ha coinvolto la camera anteriore. Questo ha causato il danno tissutale dell'iride e la sua atonia con predisposizione all'impegno, e il danno al trabecolato con lo sviluppo dell'ipertono. Le misure effettuate per far fronte a queste complicanze sono state il riposizionamento dell'iride impegnata e successivamente l'iridotomia, e la terapia medica ipotonizzante. Queste sono state poco efficaci nell'evitare la progressione dell'impegno e la chiusura dell'angolo con il peggioramento del tono oculare. Alla fine si è scelto di gestire l'ipertono impiantando una protesi drenante, considerando molto alto il rischio di fallimento per una trabeculectomia.

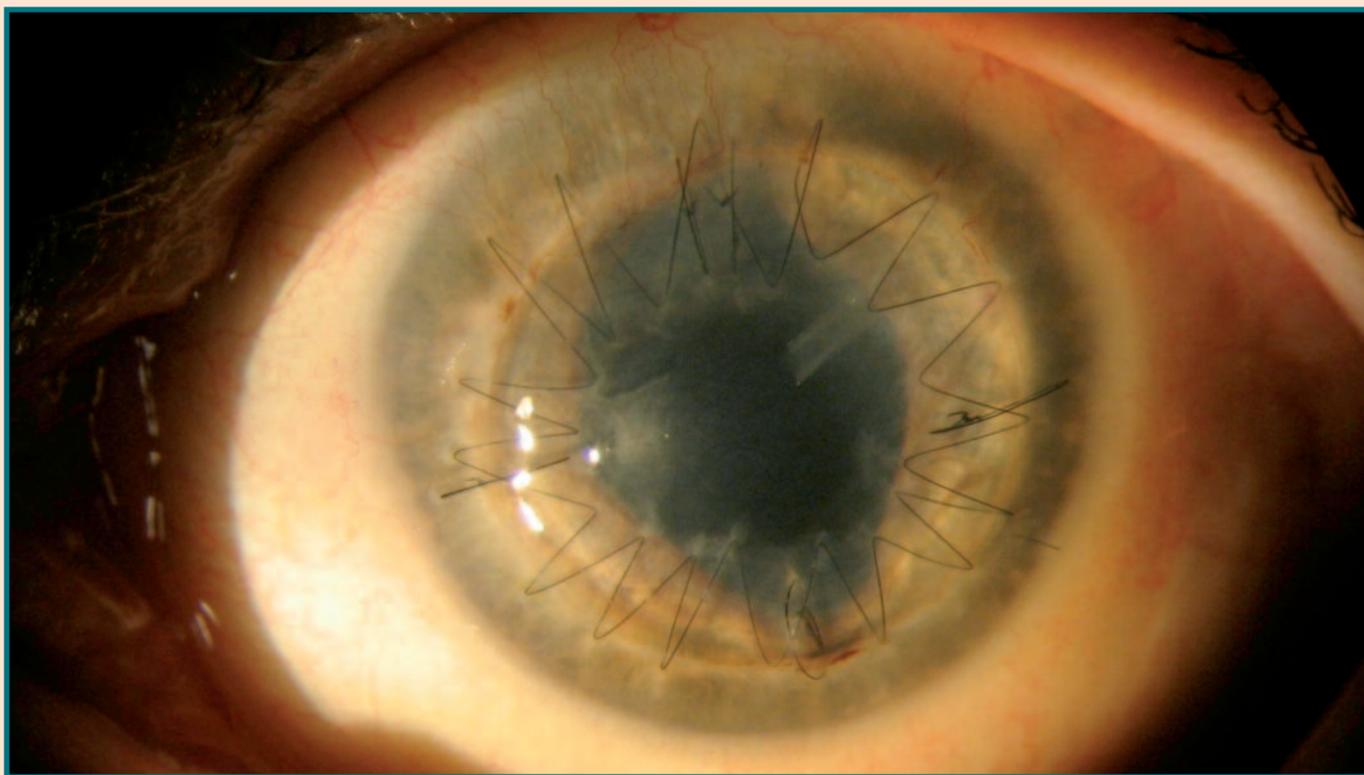


Fig. 11 - Follow-up a 1 mese

In generale i trapianti di cornea a scopo terapeutico o tettonico per cheratiti infettive presentano risultati peggiori rispetto a quelli effettuati a scopo ottico.

Infatti le percentuali di sopravvivenza a 1, a 3 e a 5 anni sono rispettivamente del 78,4 %, del 58,3% e del 37.3% per le cheratoplastiche a scopo terapeutico , e a 1 anno e a 3 anni del 68,3% e del 41,7% per quelle a scopo tettonico. In particolare il rischio di fallimento sembra essere collegato a dimensioni del lembo superiori a 9 mm o inferiori a 7 mm, presenza di perforazione, tipo di cheratite, coinvolgimento della camera anteriore, neovascolarizzazione corneale, glaucoma [8].

Il successo della procedura, ovvero l'eradicazione del processo infettivo, è pari al 90-100% per le cheratiti batteriche, mentre è inferiore per quelle fungine, 51 -84% con percentuali di recidiva fino al 15,4%, e per quelle da *Acanthameba*, 41- 81% [11-12, 19- 20, 23-25]. Queste sono gravate da un alto numero di recidive, di ritrapianti e di complicanze postoperatorie, di cui la più frequente è il glaucoma.

L'acuità visiva riportata dopo un anno dalla cheratoplastica per cheratite infettiva, considerando i casi sottoposti ad un solo trapianto, è 20/200 nel 58,5% dei casi, 20/80 o superiore nel 47,1% dei casi. Ancora in un altro studio, dopo oltre un anno dal trapianto, il 79,8% dei casi presenta un acuità visiva inferiore a 6/9 mentre il 20,2% uguale o superiore a 6/9 [3,22].

Infine va infine riportata la possibilità di trattare le cheratiti infettive con un trapianto corneale non a tutto spessore, ovvero sostituendo solo lo stroma, cheratoplastica lamellare anteriore. Questa procedura presenta rispetto a quella perforante, l'indubbio vantaggio di preservare l'endotelio del donatore evitandone il rigetto, e di non aprire la camera anteriore evitando il rischio di ledere strutture interne e di propagare il processo infettivo all'interno del bulbo. Per contro l'intervento è tecnicamente più difficile, in particolare negli occhi infiammati, e presenta un rischio più alto di recidiva soprattutto se non si riesce a rimuovere completamente lo stroma. I risultati riportati sono sovrapponibili a quelli della cheratoplastica perforante in termini di guarigione, e superiori in termini di acuità visive e curve di sopravvivenza ad un anno [19, 22, 26- 29].

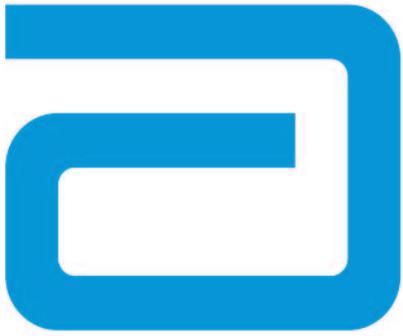
Il trapianto di cornea a scopo terapeutico rappresenta un'importante opzione nella cura delle cheratiti infettive severe.

Viste le indubbie difficoltà tecniche e l'alto tasso di complicanze postoperatorie, questa procedura è generalmente l'ultimo step dell'iter terapeutico.

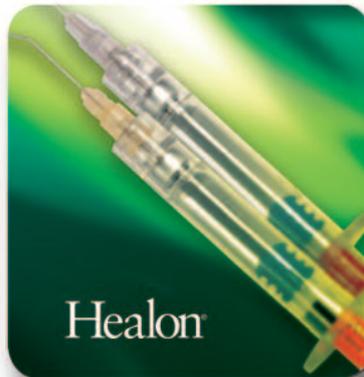
Particolare attenzione va comunque rivolta alla corretta indicazione ed al timing di questa chirurgia evitando decisioni troppo tardive gravate da un alto rischio di fallimento.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Fine M. Therapeutic keratoplasty. *Trans Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1960;64:786–808.
- 2 Miedziak AI, Miller MR, Rapuano CJ, et al. Risk factors in microbial keratitis leading to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1999;106:1166–1170; discussion 1171.
- 3 Ti SE, Scott JA, Janardhanan P, Tan DT. Therapeutic keratoplasty for advanced suppurative keratitis. *Am J Ophthalmol* 2007;143:755–762.
- 4 Kang PC, Klintworth GK, Kim T, et al. Trends in the indications for penetrating keratoplasty, 1980–2001. *Cornea* 2005;24:801–803
- 5 Al Yousuf N, Mavrikakis I, Mavrikakis E, et al. Penetrating keratoplasty: indications over a 10-year period. *Br J Ophthalmol* 2004;88:998–1001.
- 6 Sony P, Sharma N, Sen S, et al. Indications of penetrating keratoplasty in Northern India. *Cornea* 2005;24:989–991.
- 7 Zhang C, Xu J. Indications for penetrating keratoplasty in East China, 1994–2003. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1005–1009.
- 8 Tan DT, Janardhanan P, Zhou H, et al. Penetrating keratoplasty in Asian eyes: the Singapore Corneal Transplant Study. *Ophthalmology* 2008; 115:975–982.
- 9 Flores VG, Dias HL, de Castro RS. Penetrating keratoplasty indications in 'Hospital das Clinicas-UNICAMP'. *Arq Bras Oftalmol* 2007; 70:505–508.
- 10 Ibrahim MM, Vanini R, Ibrahim FM, et al. Epidemiologic aspects and clinical outcome of fungal keratitis in southeastern Brazil. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19:355–361.
- 11 Kitzmann AS, Goins KM, Sutpin JE, et al. Keratoplasty for treatment of *Acanthamoeba* keratitis. *Ophthalmology* 2009; 116:864–869.
- 12 Al-Shehri A, Jastaneiah S, Wagoner MD. Changing trends in the clinical course and outcome of bacterial keratitis at King Khaled Eye Specialist Hospital. *Int Ophthalmol* 2009; 29:143–152.
- 13 Sharma N, Sachdev R, Jhanji V, et al. Therapeutic keratoplasty for microbial keratitis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2010, 21:293–300.
- 14 Cristol SM, Alfonso EC, Guildford JH, et al. Results of large penetrating keratoplasty in microbial keratitis. *Cornea* 1996;15:571–576.
- 15 Hirst LW, Lee GA. Corneoscleral transplantation for end stage corneal disease. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1276 – 1279.
- 16 Sony P, Sharma N, Vajpayee RB, Ray M. Therapeutic keratoplasty for infectious keratitis: a review of the literature. *CLAO J* 2002; 28:111–118.
- 17 Vajpayee RB, Singhvi A, Sharma N, et al. Penetrating keratoplasty for perforated corneal ulcers: preservation of iris by corneal debulking. *Cornea* 2006; 25:44–46.
- 18 Rao GN, Garg P, Sridhar MS. Therapeutic penetrating keratoplasty. In: Brightbill FS, editore. *Corneal surgery: theory, technique and tissue*, 4a ed St. Louis: Mosby; 2009. pp. 439–444.
- 19 Shi W, Wang T, Xie L, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of recurrent fungal keratitis after corneal transplantation. *Ophthalmology* 2010;117:890–896.
- 20 Kashiwabuchi RT, de Freitas D, Alvarenga LS, et al. Corneal graft survival after therapeutic keratoplasty for *Acanthamoeba* keratitis. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 666–669
- 21 Garcia DD, Farjo Q, Musch DC, et al. Effect of prophylactic oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Cornea* 2007; 26:930–934.
- 22 Anshu A, Parthasarathy A, Mehta JS, et al. Outcomes of therapeutic deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for advanced infectious keratitis: a comparative study. *Ophthalmology* 2009; 116:615–623.
- 23 Chen WL, Wu CY, Hu FR, et al. Therapeutic penetrating keratoplasty for microbial keratitis in Taiwan from 1987 to 2001. *Am J Ophthalmol* 2004;137:736–743.
- 24 Xie L, Zhai H, Shi W. Penetrating keratoplasty for corneal perforations in fungal keratitis. *Cornea* 2007; 26:158–162.
- 25 Shi W, Liu M, Gao H, et al. Perioperative treatment and prognostic factors for penetrating keratoplasty in *Acanthamoeba* keratitis unresponsive to medical treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247:1383– 1388.
- 27 Xie L, Hu J, Shi W. Treatment failure after lamellar keratoplasty for fungal keratitis. *Ophthalmology* 2008; 115:33–36.
- 28 Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Therapeutic deep lamellar keratoplasty for cornea perforation. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:896–897.
- 29 Tong L, Tan DT, Abano JM, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty in a patient with descemetocele following gonococcal keratitis. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:506–507.

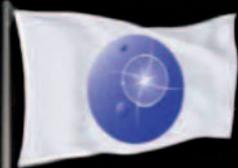
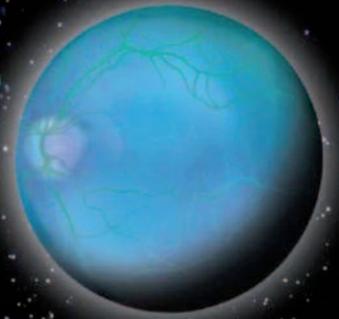


Abbott Medical Optics



Una chirurgia più **sicura**. Un risultato più **efficace**.
Una qualità della performance **superiore**.

One Giant Leap for Vitreous Surgery



Alcon[®]



constellation[®]
VISION SYSTEM