

oftalmologia *domani*

Anno VI - N. 2 - Maggio/Agosto 2015

rivista quadrimestrale di Oftalmologia

Nuovi strumenti per DMEK

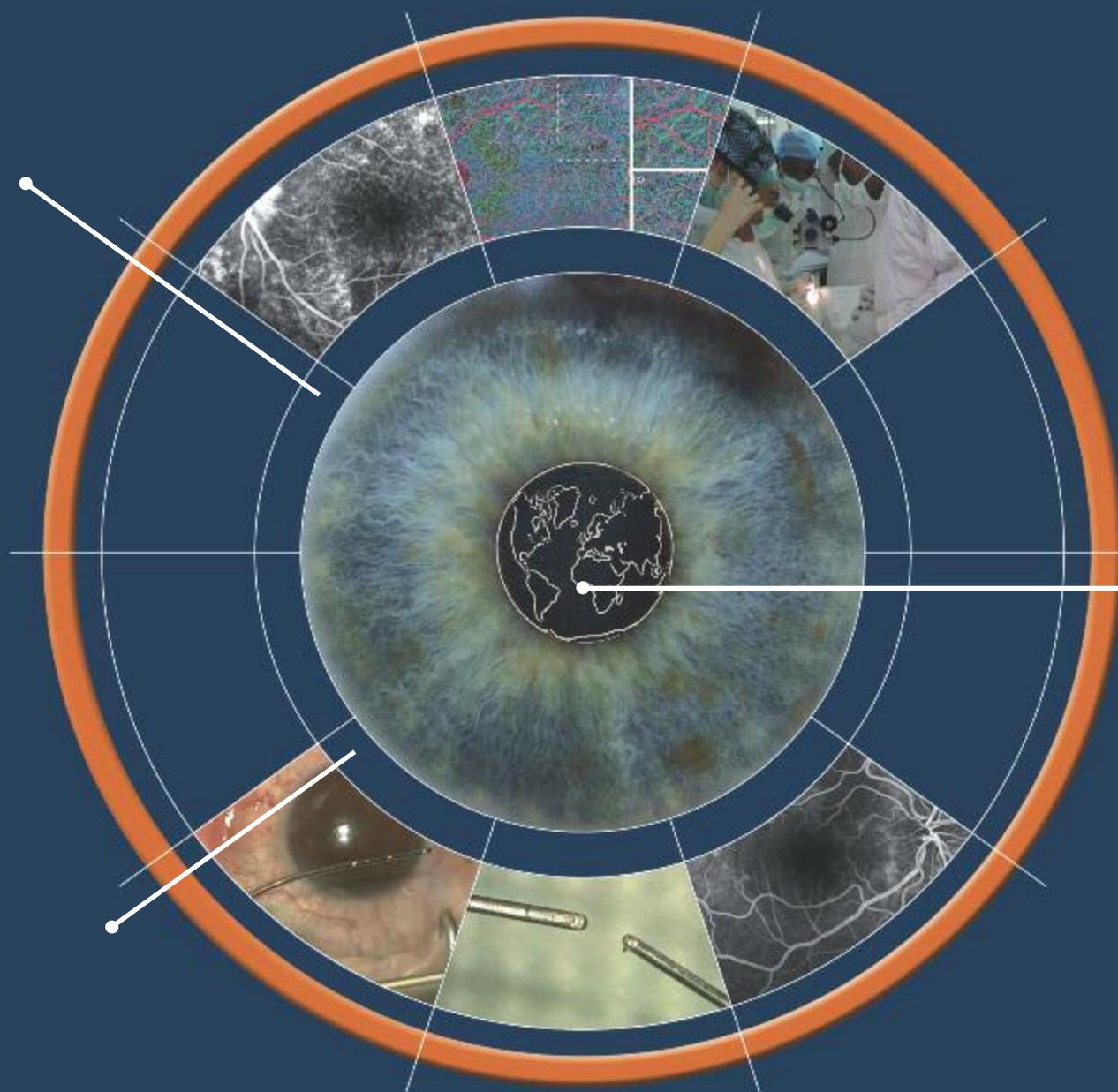
Tecnologia degli Angio-OCT

Dalla SICS alla Faco II

La gioia di tornare a vedere

Intervista a J. Crawford Downs

Mosche nel bicchiere



coming soon: www.oftalmologiadomani.it

Esplorare la vita



Realizzare i sogni

Science For A Better Life



Ci sono già sette miliardi di individui che vivono sul nostro pianeta e il numero continua a crescere di duecentoventimila unità ogni giorno.

Come si può garantire l'alimentazione a un numero sempre maggiore di persone senza arrecare danni all'ambiente?

Come si può accrescere il benessere di ognuno e prevenire le malattie? Come sviluppare materiali nuovi che aiutino a conservare le risorse?

La ricerca Bayer contribuisce a fornire soluzioni migliori a tali problematiche. La società è costituita da tre aree di business: Salute, Agricoltura e Materiali Innovativi. Campi nei quali Bayer è già un leader globale e la cui importanza per il futuro dell'umanità cresce ogni giorno.

www.bayer.it

s o m m a r i o

COSA TROVERETE IN QUESTO NUMERO P. 4

EDITORIALE P. 5

Mosche dentro ad un bicchiere capovolto

di Costantino Bianchi

DESCEMET MEMBRANE ENDOTHELIAL KERATOPLASTY P. 9

Tecnica personale e nuove strumentazioni chirurgiche per DMEK

di Aldo Caporossi, Luigi Mosca, Antonio Villano

ANGIO-OCT P. 13

Principi tecnologici e imaging degli Angio-OCT

di Amedeo Lucente

MISTERY CASE - PARTE 1 P. 25

Dalla normalità alla disperazione... e per fortuna alla gioia di tornare infine a vedere!

di Odile Correnti, Antonio Marino, Lorenzo Rapisarda, Antonio Rapisarda

QUI AFRICA P. 26

Dalla SICS alla FACO II: l'addestramento degli oftalmologi nell'Africa centrale

di Paolo Angeletti, Roberto Ravera, Theodore Kadima

LE INTERVISTE DI OFTALMOLOGIA DOMANI P. 35

Intervista a J. Crawford Downs

di Amedeo Lucente

ABBIAMO LETTO PER VOI P. 37

di Stefano Fichera

MISTERY CASE - PARTE 2 P. 39

Dalla normalità alla disperazione... e per fortuna alla gioia di tornare infine a vedere!

di Odile Correnti, Antonio Marino, Lorenzo Rapisarda, Antonio Rapisarda

oftalmologia**domani**

*Rivista quadrimestrale
di oftalmologia
Anno VI - n. 2
maggio/agosto 2015*

**Direttore
Responsabile:**
Costantino Bianchi

Fondatori:
Costantino Bianchi
Antonio Rapisarda

**Redazione
Scientifica:**
Romeo Altafini
Paolo Angeletti
Costantino Bianchi
Aldo Caporossi
Odile Correnti
Emilia Gallo
Amedeo Lucente
Antonio 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 2015*

Cosa troverete in questo numero

Premetto che questo numero della Rivista è stato redatto ed impaginato prima delle ferie, e pertanto qualche problema sollevato nell'Editoriale potrebbe nel frattempo essersi evoluto e, (magari!), risolto. E di che tratta l'Editoriale? Del sempre più miserevole e poco incoraggiante stato di salute del nostro SSN, sottoposto ogni giorno che passa a grandinate di provvedimenti, tutti tesi a "ottimizzare", "efficientare (?!?)", "razionalizzare". Tutti questi termini roboanti equivalgono a 33 miliardi sottratti al bilancio della salute del popolo italiano negli ultimi 7 anni, così come ce lo testimonia la Corte dei Conti.

Lasciati con una marcata cefalea da stress e non poco disgusto i miasmi mefitici della politica, passiamo invece a cose belle, almeno per noi innamorati della Oftalmologia. Il Redattore "storico" della Rivista, prof. Caporossi, si fa vedere poco, ma quando ricompare lascia il segno. La tecnica che ci propone per maneggiare il lembo del trapianto endotelio-descemetico nella DMEK semplifica di molto la procedura: una sola incisione da 2.5 mm, niente Anterior Chamber Maintainer, minima manipolazione del lembo. Il tutto ottenibile con l'utilizzo di due cannuline progettate ad hoc. Semplice ed elegante.

Segue poi la ormai tradizionale monografia di Amedeo Lucente, questa volta dedicata alla rilevazione della dinamica del flusso ematico sia retinico che coroideale mediante la recentissima tecnica di Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography (SSADA). Questa tecnica consente ciò che sinora gli OCT non permettevano, e cioè di visualizzare in modo differente ciò che si muove da ciò che sta fermo nelle membrane interne oculari. Le immagini che corredano l'articolo sono quasi emozionanti, specie per chi come me negli anni '60 del secolo scorso fu un pioniere della angiografia a fluorescenza utilizzando una Kowa portatile.

Per la rubrica Qui Africa, il sempre vulcanico Angeletti si è associato Roberto Ravera e Theodore Kadima, responsabile del Centro Oftalmologico Masima di Kinshasa, centro di riferimento della chirurgia oftalmica per tutta l'Africa sub-sahariana e "rompigghiaccio" per l'introduzione delle nuove tecniche chirurgiche nell'Africa Centrale. L'articolo espone le linee guida per l'addestramento chirurgico degli oftalmologi di quel Continente,

in particolare come farli transitare dalla SICS alla Faco. L'incontenibile Lucente ha poi colto l'occasione di una sua presenza in Calabria per intervistare J. Crawford Downs, uno dei maggiori esperti mondiali di biomeccanica oculare e responsabile del centro di ricerche sulla biomeccanica oculare dell'Università di Birmingham (Alabama). L'intervista è focalizzata soprattutto sulla interazione Pressione oculare – variazioni biomeccaniche della testa del nervo ottico, e rimette decisamente in primo piano il ruolo della pressione intraoculare nella genesi del danno glaucomatoso.

Stefano Fichera, nella rubrica Abbiamo letto per voi, ci riporta poi i punti salienti di tre interessanti articoli: il primo sulla "dome shaped macula", il secondo sulla efficacia del ranibizumab nell'edema maculare diabetico, il terzo su correlazioni tra occlusioni venose retiniche e incidenti vascolari cerebrali.

Infine, espletate le fatiche ed i doveri della maternità, ritorna a noi in forma smagliante Odile Correnti con i suoi Mistery case. Questa volta le cose sono, se possibile, anche più complesse del solito ma, come al solito, per non togliervi il piacere della sfida intellettuale, mantengo un riserbo assoluto sul contenuto e... buona lettura!



Mosche dentro ad un bicchiere capovolto

Quasi tutte le estati, con la gente in partenza per le ferie, le "nuove" riguardanti la Sanità in Italia si moltiplicano. Quest'anno, però, le notizie che la riguardano mi sembra che siano veramente tante e di assai rilevante spessore, per cui sorge un sospetto, abbastanza inquietante: non è che i nodi stiano venendo al pettine? Detto in chiaro: non è che il nostro beneamato e stralodato SSN sia arrivato al capolinea?

Per ragioni di spazio, ci occupiamo questa volta della novità più recente, e probabilmente più rilevante, che ha avuto l'onore delle prime pagine per alcuni giorni. Rinnovando antichi e collaudati riti, che hanno preso il nome di "decreti omnibus", il Governo ha approfittato del Decreto sugli Enti Locali per infilarci dentro l'ennesimo provvedimento di tagli forsennati (mi si perdoni se non parlo anch'io di "misure di ottimizzazione delle spese", come con virginale pudore fanno molti degli esponenti, soprattutto quelli di sesso femminile, del governo) che vanno a colpire ancora una volta i bilanci della Sanità. Ai tempi della Balena Bianca, ovvero della DC di buona memoria, quando si doveva fare cassa si tassava l'auto. Adesso pare che politicamente "renda" di più tassare il diritto alla salute.

Il Decreto Enti Locali era nato per risolvere una serie di questioni economiche che riguardavano i Comuni, poi al Senato il Governo ne ha approfittato per metterci dentro di tutto e di più, tant'è che dall'opposizione è stata eccepita una eccezione di incostituzionalità. Parole tante, fatti (da parte dell'opposizione per fermare il rullo compressore Renzi) ben pochi.

Il piatto forte delle novità riguarda però la Sanità, e quindi noi tutti ed il nostro lavoro quotidiano. Si tratta di nove commi che principalmente danno attuazione al Patto della salute siglato con le Regioni a inizio luglio. Detto in modo molto spiccio, il governo conta di "risparmiare" 2.3 milioni di euro l'anno, e di recuperare tra il 2015 e il 2017 oltre 7 miliardi di euro. Piccolissimo inciso: ho nominato le Regioni, e il Ministro Lorenzin puntualizza che "per esclusiva scelta delle Regioni si è deciso che il Fondo sanitario nazionale non dovesse essere incrementato per 2,5 miliardi di euro". Anche se la visione di mosche impazzite chiuse sotto un bicchiere capovolto diventa plastica, aspettiamo a giudicare. Magari una validissima ragione per questa dimenticanza verrà fuori col tempo. Vuoi vedere che l'incremento sarebbe stato a carico delle Regioni e degli Enti locali? Ma le mosche impazzite le vedremo meglio più avanti.

Riducendo all'osso, vediamo cosa c'è nel decreto che ci riguarda.

Beni e servizi. I contratti di acquisto già stipulati, compresi i contratti di costruzione e gestione, dovranno essere riformulati per raggiungere uno sconto medio del 5% l'anno. Il "Rottamatore" non ha rottamato l'antico vizio dei provvedimenti con effetto retroattivo (se il danno va a carico di chi lavora).

Dispositivi medici. Anche per i dispositivi medici si prevede una riformulazione dei contratti già stipulati. La riformulazione ha come scopo quello di garantire il rispetto del tetto di spesa vigente fissato nella misura del 4,4%. Per monitorare il flusso della fatturazione diventerà operativo presso il Ministero della Salute l'osservatorio prezzi dei dispositivi medici (ennesima versione del "magna magna" romano?). Questo



di Costantino
Bianchi

punto è particolarmente importante per l'Oftalmologia, perché sia le lenti intraoculari che le sostanze viscoelastiche per la chirurgia della cataratta e gran parte dei device utilizzati nella chirurgia del glaucoma rientrano in questa categoria.

Farmaci. Entro il 30 settembre 2015 l'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) dovrà rinegoziare la riduzione del prezzo di rimborso dei medicinali a carico del SSN, suddivisi per raggruppamenti apparentabili per azione farmacologica, e ulteriormente in due elenchi distinti per gli equivalenti e i farmaci brand protetti da brevetto. Sarà interessante vedere se anche gli anti-VEGF saranno della partita.

Prestazioni. Entro 30 giorni dall'intesa, un decreto ministeriale stabilirà le condizioni di prescrittibilità e le indicazioni prioritarie per la prescrizione appropriata delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale ad alto rischio di inappropriata. Al di fuori delle condizioni di prescrittibilità le prestazioni saranno poste a totale carico dell'assistito. La norma prevede inoltre che in caso di comportamenti prescrittivi non conformi alle condizioni e alle indicazioni di cui al decreto ministeriale, si applichino penalizzazioni su alcune componenti retributive del trattamento economico spettante ai medici. Su questo punto si è già scatenata una furiosa bagarre.

Case di cura. E' previsto l'azzeramento dei ricoveri in strutture convenzionate con meno di 40 posti letto, cioè di quelle strutture destinate alla chiusura in base ai nuovi standard ospedalieri. Viene fatta eccezione per le cliniche monospecialistiche. Non vale nemmeno la pena di sottolineare che questo punto segna praticamente la fine dell'Oftalmologia come la conoscevamo e ci è stata insegnata. E ci vuole anche poco a capire che i pazienti oftalmici che avranno necessità di un ricovero saranno "cannibalizzati" dalle specialità nei letti delle quali saranno ricoverati.

Come detto, l'approvazione di questo Decreto ha scatenato un putiferio. Visto che l'abbiamo già nominata e per noblesse oblige, chiudiamo subito la partita con il Ministro Lorenzin. La quale ha cercato, more suo solito, di spargere miele sulle ferite, con dichiarazioni del tipo: "Il Servizio sanitario nazionale non può tollerare tagli lineari, c'è spazio solo per l'efficientamento e la razionalizzazione in settori specifici della spesa. Come previsto dal Patto per la salute i risparmi derivanti dagli interventi devono rimanere nel settore". Oppure: "La volontà del Parlamento di preservare il Fondo sanitario nazionale è utile a tutti per capire dove è necessario intervenire e dove invece occorre incentivare le prestazioni"; e che ci sono "spese incompressibili, come quelle per i farmaci innovativi, il turn over del personale medico, lo sviluppo della medicina territoriale e i nuovi Lea (Livelli essenziali di assistenza)". La Lorenzin non ha perso l'occasione per ricordare che sono state le Regioni a non voler incrementare il fondo del SSN per 2,5 miliardi di euro. Ora, l'ineffabile Signor Ministro deve avere molta pazienza, ma almeno io personalmente non ho affatto capito dove è necessario "intervenire" (leggi tagliare) e dove invece occorre incentivare le prestazioni. Aggiunga pure che, vista la volontà del Parlamento di "preservare" il Fondo sanitario nazionale (traduci: assoluto rifiuto di metterci un centesimo di più) risulta molto difficile capire come si farà a trovare soldi per alcune bazzecole, come i farmaci innovativi, il turn over del personale -fermo da 4 anni, con una riduzione degli organici del 30%!!-, lo sviluppo (ma forse sarebbe meglio dire impianto ex novo) della medicina territoriale e i nuovi LEA.

Per chiudere in bellezza con la Lorenzin, secondo il Ministro la norma che prevede sanzioni per i medici nel caso in cui prescrivano esami e visite inutili "è una norma razionale, che dà la possibilità ai medici di difendersi". E meno male che lei la vede così, perché a me viene da dire: "Dagli amici mi guardi Iddio, che ai nemici ci penso io". O, se preferite, cornuti e mazziati.

Ometto di riportare il peana di plauso di un composito bouquet di esponenti della

maggioranza: primo, perché non aggiungono niente, trattandosi di gente che della Sanità conosce solo il possibile tornaconto elettorale; secondo, perché per lo più sono aria fritta.

Per quanto riguarda invece il coro di "Buuuuh!", abbiamo solo l'imbarazzo della scelta. Sempre per *noblesse oblige*, cominciamo con quello che dovrebbe essere il riferimento etico e deontologico dei medici, e cioè la FNOMCEeO. Il cui Comitato Centrale ha emesso un comunicato durissimo, che -tanto per chiarire subito come stanno le cose- inizia con: "La Fnomceo esprime profonda preoccupazione per i tagli al Sistema Sanitario Nazionale approvati dal Senato e per quelli preannunciati nella "Spending Review". Questi tagli, nonostante alcune rassicurazioni di facciata, mettono a serio rischio la sostenibilità del sistema e l'accessibilità dei cittadini alle cure." Altre frasi di rilievo del comunicato: "Saranno inevitabili ricadute negative sui livelli qualitativi delle prestazioni sanitarie e socio-sanitarie, con una riduzione del tasso di equità e di universalismo dei servizi. In questo concitato affaccendarsi sui tagli, anche il lavoro professionale è misurato e ricondotto alle sue mere espressioni di costi diretti e indotti. La stessa appropriatezza prescrittiva, da delicato e complesso processo di interpretazione e mediazione dei bisogni nella relazione di cura tra medico e persona assistita..., viene ridisegnata in un'anonima e burocratica funzione di aderenza a obblighi regolamentari. L'appropriatezza si consegue riconoscendo autonomia e responsabilità ai professionisti, non consegnando loro il "menù del giorno" a prezzo fisso e minacciando di intaccare il loro stipendio a giudizio del burocrate di turno. Si continua a fare riferimento a fantasiose stime economiche riguardanti la cosiddetta medicina difensiva, senza tener conto della delicata relazione medico-paziente e della complessità del processo diagnostico, come se invece fosse un mero e passivo esercizio commerciale. La medicina difensiva, se veramente esiste, va affrontata non a valle ma a monte, adottando atti legislativi che giacciono in Parlamento, sulla responsabilità professionale sanitaria e sulle coperture assicurative, che restituiscano serenità all'esercizio professionale."

Finale col botto: "Considerato che, nei fatti, la politica governativa sta sempre più disimpegnando lo Stato dal Sistema Sanitario Nazionale a favore di un sistema assicurativo, chiediamo al Presidente del Consiglio, Matteo Renzi, al di là dell'enunciazione di luoghi comuni in materia sanitaria, una chiara assunzione di responsabilità, di fronte a tutti i cittadini, su quali impegni intenda assumersi nel campo della tutela della salute. Oggi i tagli sono etichettati come efficientamenti e razionalizzazione ma mettono invece in crisi l'erogazione di assistenza, soprattutto da parte delle realtà eccellenti e virtuose sparse su tutto il territorio nazionale. È una pia illusione che in Sanità si possa spendere meno di quanto si spende, senza andare a toccare la quantità, la qualità e il livello di assistenza erogata ai cittadini."

Il mio professore di Lettere al liceo avrebbe chiosato: "Non potevi dir meglio!".

Per continuare con i fatti e non con l'aria fritta governativa, ecco cosa scrive Polillo, sindacalista CISL di lungo corso. "Il taglio dei finanziamenti del Fondo sanitario ha ormai raggiunto la cifra mostre di 33 miliardi dal 2008 ad oggi e un ulteriore taglio di 5 miliardi è previsto per il prossimo biennio. Con un livello di risorse così basso, inferiore a quello della Grecia, non si possono più garantire i servizi... Non solo. Con il decreto s'introduce il principio che le prestazioni inappropriate saranno a diretto carico del cittadino, e a seguire del medico che le ha prescritte e del Direttore generale che non applica la sanzione nei confronti del medico inadempiente... Questa idea di controllare tutto e tutti in rigide griglie, di prefissare un numero di prestazioni a cui si ha diritto e un periodo altrettanto rigido di moratoria in cui quegli esami non possono essere prescritti è, diciamo, uno stratagemma abbastanza smaccato per scoraggiare le persone e per costringerle, se ne avranno le possibilità, ad aderire a un fondo

integrativo che garantisca le stesse prestazioni... Oggi si vuole contrastare il consumismo sanitario con un colpo di bacchetta magica, dopo che per anni lo si è incoraggiato per deviare l'attenzione dai veri fattori di rischio e nocività..., e la motivazione a questo cambio di strategia non è quello di potenziare la prevenzione e la promozione della salute affrontando di peso i veri determinanti di malattia ma quello di recuperare risorse per ridurre il livello di tassazione, senza neanche dirlo chiaramente. Se questo, come da molti sostenuto, è il vero obiettivo della manovra, il governo dovrebbe avere il coraggio di non prendere in giro i cittadini e dire che per il taglio delle tasse (obiettivo primario dell'esecutivo) è indispensabile procedere a un significativo ridimensionamento dell'assistenza sanitaria e che le prestazioni di tipo extra ospedaliero dovranno essere garantite da fondi integrativi opportunamente de-fiscalizzati".

E si potrebbe andare avanti per tutte le restanti pagine della rivista. Come ho detto, non è questa la sola "novità" (si fa per dire...) riguardante la sanità. Non ho spazio per trattarne, e mi limito a ricordarne alcune di rilievo. Anzitutto, la "Relazione sulla finanza territoriale 2015" della Corte dei conti, ove si evidenziano impietosamente la falciata operata nei ranghi degli operatori sanitari (-30% dal 2009) e la compressione delle spese e il taglio di 17.5 miliardi al finanziamento del SSN nello stesso periodo. A seguire, una brutale messa in stato di accusa - da parte delle Regioni dell'AIFA, colpevole di non essersi opposta alle pronunce di alcuni TAR che hanno sospeso i ripianamenti della farmaceutica ospedaliera e territoriale, il cosiddetto PayBack. Il tutto comporterebbe, secondo le Regioni, una perdita per il SSN di circa 400 milioni. Inoltre le Regioni sono allarmatissime per quello che potrebbe succedere con i vaccini anti-epatite. Probabilmente questo allarme viene dalla vicenda Avastin-Lucentis. Si passa poi al problema della assunzione dei precari e della riduzione delle liste d'attesa, problemi ormai "storici" della nostra Sanità. Abbastanza impressionante il dato che, nella Regione Lazio, seppure in piano di rientro, per esami diagnostici si attendono in media 200 giorni. E anche qui si potrebbe continuare per pagine e pagine.

Che conclusioni trarre da quanto sinora detto? Sfrondando i fatti dalle parole roboanti e dalle dichiarazioni di intenti velleitarie, l'unica, desolante impressione che si ha osservando come si muovono coloro che hanno la responsabilità di gestire la salute del Paese è la stessa che proviamo osservando il comportamento delle mosche, quando sono chiuse sotto un bicchiere rovesciato. Continuano a svolazzare, sempre più in fretta, e sempre più in fretta e frequentemente vanno a sbattere la testa contro il muro.

Ultima ora. Secondo il recentissimo 10° Rapporto Sanità del Crea-Tor Vergata la spesa totale pro-capite più elevata, a livello regionale, si rileva in Valle D'Aosta e nelle due Province Autonome di Trento e Bolzano, seguite subito da Friuli Venezia Giulia e l'Emilia Romagna. Al contrario, i valori minori di spesa si registrano nelle Regioni del Sud. Emblema della voragine che divide in due il Paese è il confronto tra Valle d'Aosta e Campania: il differenziale di spesa è del 53,8%, poiché gli indicatori si attestano rispettivamente su 3.169 euro e su 2.061 euro. E, anche eliminando l'aspetto demografico, il trend viene comunque confermato: il divario di spesa è del 48,3% (euro 3.184 vs euro 2.147).

Se si è in buona fede, immaginare di continuare a garantire gli attuali livelli di assistenza con ancora meno risorse non è realistico e il Governo (cominciando da Renzi, passando per Padoan e finendo con Lorenzin) dovrebbe spiegarlo onestamente agli italiani e al milione di addetti della sanità.

Tecnica personale e nuove strumentazioni chirurgiche per DMEK

di Aldo Caporossi, Luigi Mosca, Antonio Villano

Istituto di Oftalmologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Il trapianto descemetico-endoteliale DMEK è, ad oggi, la soluzione più recente ed evoluta nella chirurgia lamellare posteriore. Gli aspetti positivi di questo tipo di chirurgia (migliori risultati funzionali, il recupero visivo più veloce, la minore ipermetropizzazione indotta e la minore incidenza di rigetto) sono però controbilanciati da una tecnica sicuramente più difficile, con una curva di apprendimento più lunga e non priva di insuccessi.

Nel corso di questi ultimi anni sono state presentate numerose tecniche chirurgiche, ma appare evidente che, per il successo di questa chirurgia, sia fondamentale evitare le manipolazioni e i contatti con il lembo.

Al fine di rendere più agevole tale tecnica chirurgica, ho pensato e realizzato due cannule irriganti per la descemetorexi ed il suo raccoglimento (Fig. 1a, 1b), prodotte da Janach (Janach, Como, Italia), evitando l'uso dell' anterior chamber maintainer e riducendo ad una sola incisione di 2.5 mm gli ingressi in camera anteriore. Il lembo perviene già pre-tagliato (ma ancora aderente al resto della cornea) dalla Banca degli Occhi di Mestre: questo ha rappresentato un enorme progresso, facilitando la vita del chirurgo e rendendo più ripetibile la chirurgia.

La lamella viene tagliata delle dimensioni volute con il punch utilizzato solitamente per la cheratoplastica perforante e, a questo punto, inizia la tecnica "SCUBA no-touch". La lamella viene adagiata in un contenitore pieno di soluzione BSS e separata con facilità dal resto del tessuto (spontaneamente o con l'aiuto di una cannula irrigante), sempre immersa nel BSS e dopo averla colorata con Trypan Blue.

Immediatamente, in relazione all'età del donatore, la lamella prende la posizione di riposo. A questo punto nel contenitore contenente la soluzione BSS e la lamella (Fig. 2) viene immerso un iniettore e, sempre con tec-



Fig. 1a



Fig. 1b

nica "no-touch", si fa entrare la lamella nell'iniettore, in cui nel frattempo è stato occluso il foro di uscita (Fig. 3a, 3b).

Il sistema è pronto a questo punto per l'introduzione in camera anteriore, dopo aver posizionato un punto ad "X" sull'ingresso lasciato non chiuso. Lentamente si spinge la lamella in camera anteriore e si estrae l'iniettore mettendo in tensione contemporaneamente la sutura,

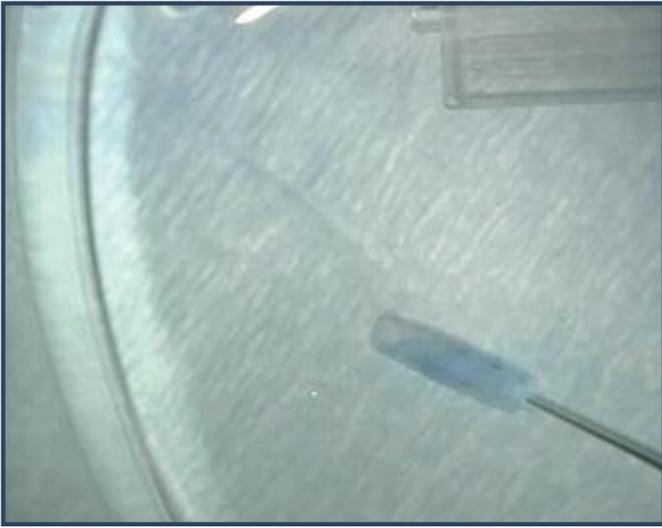


Fig. 2

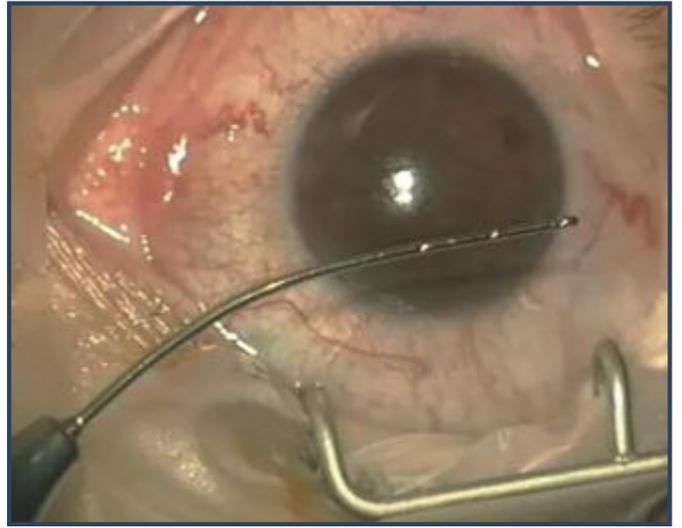


Fig. 4

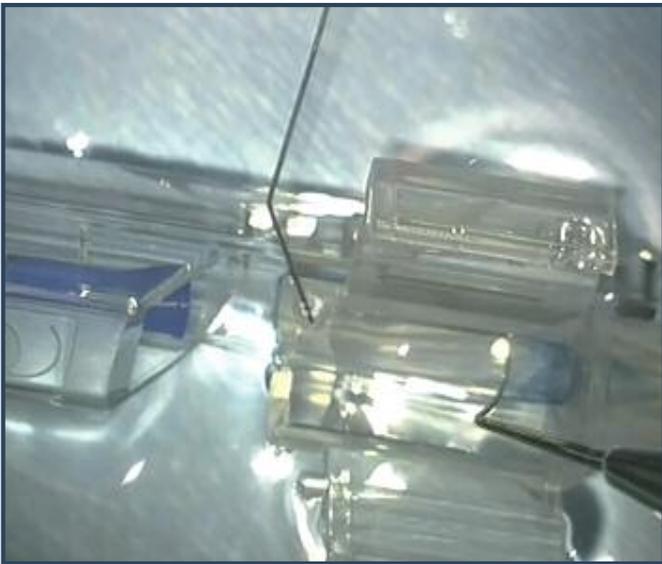


Fig. 3a

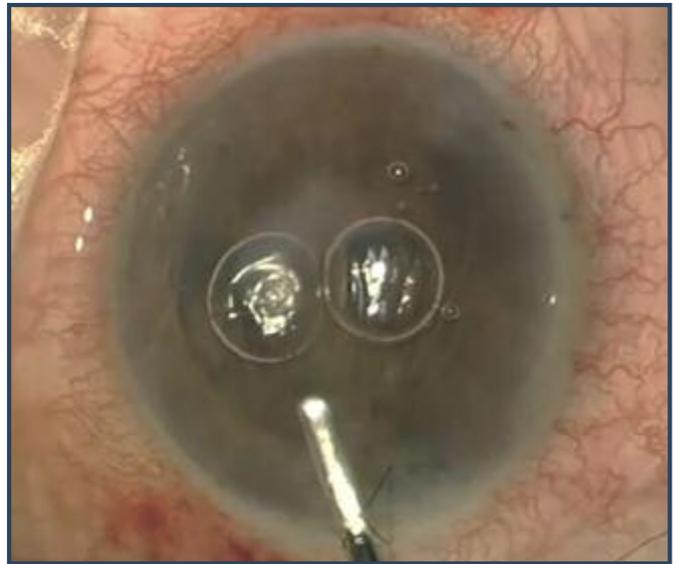


Fig. 5

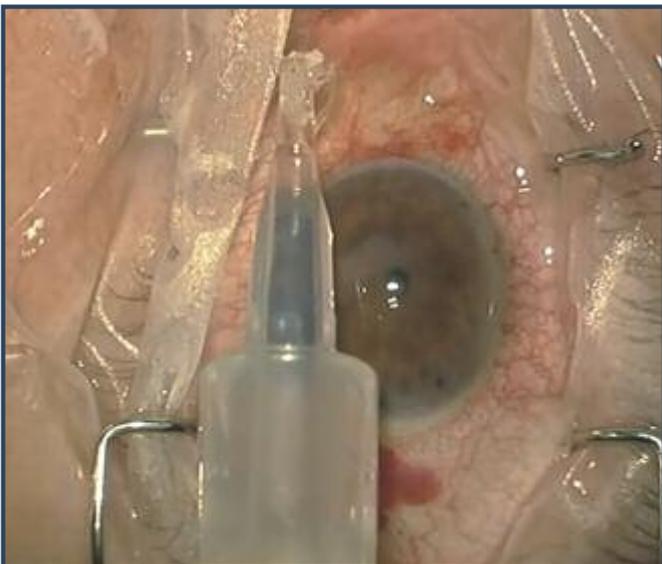


Fig. 3b

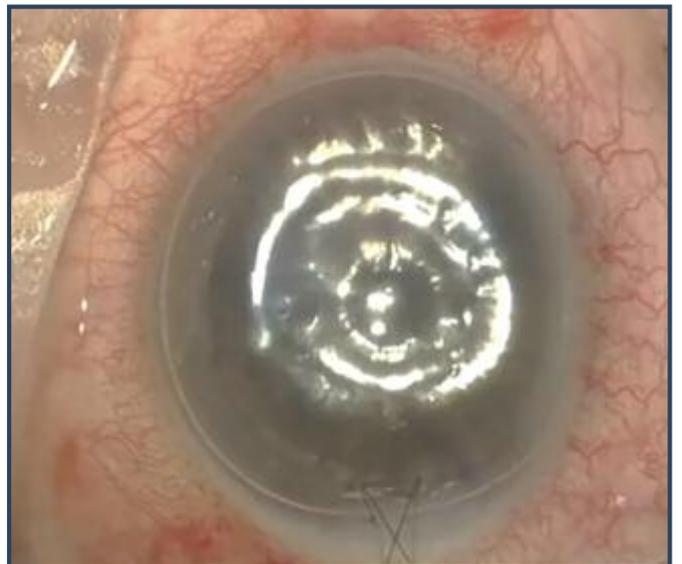


Fig. 6

al fine di impedire la fuoriuscita di liquido e soprattutto della lamella stessa dalla camera anteriore (situazione non infrequente ma gravissima, tanto da richiedere l'interruzione della procedura e la conversione a DSAEK o ad un'altra DMEK).

A questo punto molti autori eseguono le tecniche più disparate: bolla d'aria sopra il lembo e poi sostituita con bolla d'aria sotto di esso, manovre con contatto con spatola, cannule irriganti, ecc.. ma soprattutto la tecnica con "picchiature" dall'esterno, tecnica che può far consumare anche tanti minuti e determinare grosse perdite di cellule endoteliali, mentre il lembo perde colore e tutto diviene più confuso. Ancora più confuso diventa quando la cornea è meno trasparente ed il caso clinico più impegnativo.

Per questa ragione ho disegnato e realizzato una cannula piatta chiusa in punta che presenta 6 fori posti a 3 mm di distanza l'uno dall'altro (Fig. 4): con questa cannula si entra in camera anteriore (già chiusa dalla sutura), si

arriva con la cannula all'interno del "roll" della lamella ed il chirurgo esegue una manovra con la quale produce una irrigazione "modulata" con la cannula, dove il getto di acqua dispiega la lamella (Fig. 5) ed il chirurgo contemporaneamente modula la diminuzione della profondità della camera anteriore deprimendo l'ingresso chirurgico, sino a ritrovarsi con il lembo dispiegato e la camera anteriore di dimensioni e profondità tali da congelare la situazione, in una situazione in cui il lembo è dispiegato e bloccato dalla scarsa profondità della camera anteriore.

A questo punto diventa tutto facile, si inietta la bolla d'aria in camera anteriore che terminerà l'intervento chirurgico (Fig. 6). ■

La nuova tecnica chirurgica è stata già presentata dal Prof. Caporossi al Congresso Nazionale della Società Oftalmologica Meridionale (S.O.M.) e della Società Italiana Cellule Staminali e Superficie Oculare (S.I.C.S.S.O.) del 2015.



Romeo Altafini - "Fish 2012" - 40 cm x 40 cm
Acquarello su carta Fabriano 600 gr.

RIMINI, 25-26-27 febbraio 2016

Organizzatori:

*Massimo Busin
Luca Cappuccini
Luigi Fontana*

XX Congresso Nazionale



www.sitrac.it

Consiglio Direttivo

Presidente: P. Rama

Vicepresidente: M. Busin

Presidenti Onorari:

E. Balestrazzi, E. Dal Fiume,
A. Rapizzi

Segretario: S. Fruscella

Consiglieri: A. Caporossi,
L. Fontana, L. Mastropasqua,
R. Mencucci, A. Pocobelli,
D. Ponzin, V. Scorcìa

Sede Congressuale: Palacongressi di Rimini

SEGRETERIA SCIENTIFICA:

*Valentina Della Pasqua - Rimini
Benedetta Filipovic Ricci - Forlì
Alfonso Iovieno - Reggio Emilia
Leila Mattioli - Forlì
Antonio Moramarco - Reggio Emilia
Giammatteo Petrucci - Rimini*

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM:

Jaka
CONGRESSI

Via della Balduina, 88
Tel. +39 06 35497114 - Fax +39 06 35341535
info@jaka.it • www.jaka.it

Principi tecnologici e imaging degli *Angio-OCT*

di Amedeo Lucente

Introduzione

La recente e innovativa tecnologia Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography (SSADA) permette di misurare il flusso ematico retinico e del nervo ottico in modo non invasivo eseguendo le comuni scansioni tomografiche. Il tentativo di indagare senza mezzi di contrasto (dyeless) la vascolarizzazione neuro-corio-retinica non è recente.

La diffusione e lo sviluppo tecnologico degli Spectral Domain OCT SDOCT, l'implementazione di algoritmi e il miglioramento dei software, hanno permesso in poco tempo di realizzare questo difficile ed ambizioso obiettivo. Esistono sostanzialmente tre modalità d'indagine vascolare: i metodi non ottici (RaggiX/Computed Tomography, Risonanza Magnetica MRI, Ultrasuoni, PET), i metodi ottici (OCT, Fluorescenza, Microscopia a Fluorescenza Multiphoton, Laser Speckle Contrast Imaging LSCI) e infine i metodi ibridi (Imaging Fotoacustico PAI). I metodi ottici, che ci interessano direttamente, a loro volta possono essere ad alta risoluzione e bassa penetrazione nel tessuto (~2 mm) come gli OCT, o con migliore penetrazione (qualche centimetro) e minore risoluzione, come la Tomografia Ottica Diffusa DOT[1].

La riflettività che i tomografi rilevano è dovuta alla luce a bassa coerenza di ritorno dal tessuto indagato. Nessuna distinzione è possibile tra strutture statiche e dinamiche, tra ciò che sta fermo e ciò che si muove, tra i voxel corio-retinici statici e dinamici. Gli angio-OCT OCTA ora permettono questa distinzione, offrendo un'imaging dei vasi retinici senza mezzo di contrasto, in modo efficace e con grande effetto iconografico (Fig. 1a, 1b, 1c). Per avere maggiore capacità di interpretare i

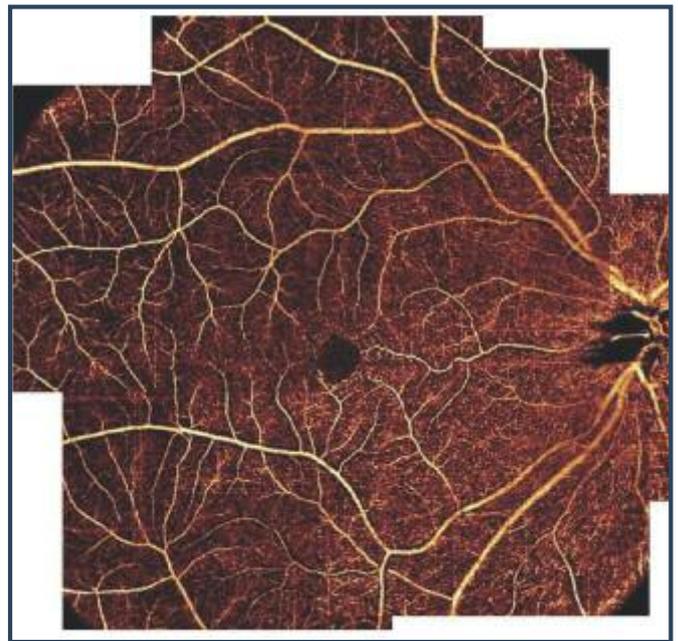


Fig. 1a - Mosaico angio-OCT en face di 7 immagini 6x6 mm con Optovue RTVue XR e SSADA. (American Society of Retina Specialists).

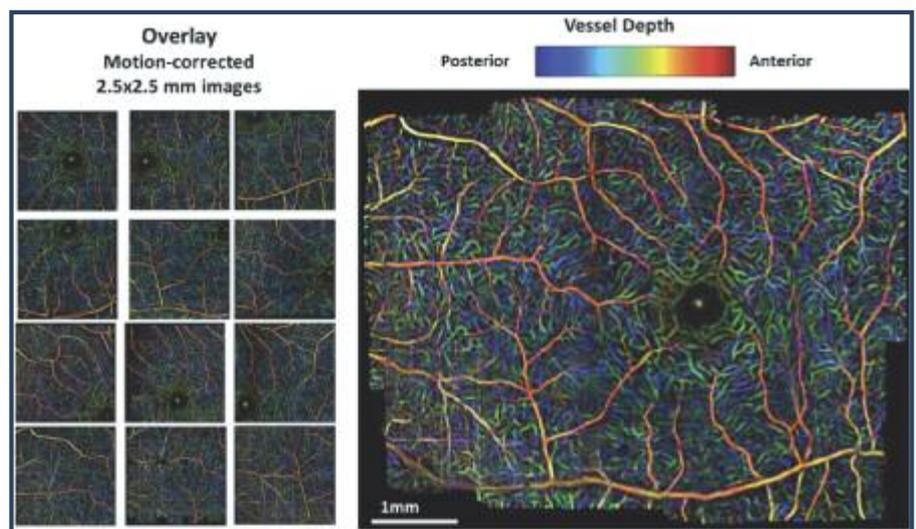


Fig. 1b - Wide-field dei plessi principali dei vasi retinici con colori codificati per profondità (color encoded depth). In rosso i vasi superficiali e in blu i più profondi. Retina nasale a sinistra e temporale a destra. Mosaico costruito dalle singole immagini con Speckle Variance OCT. (Hansford C. Hendargo).

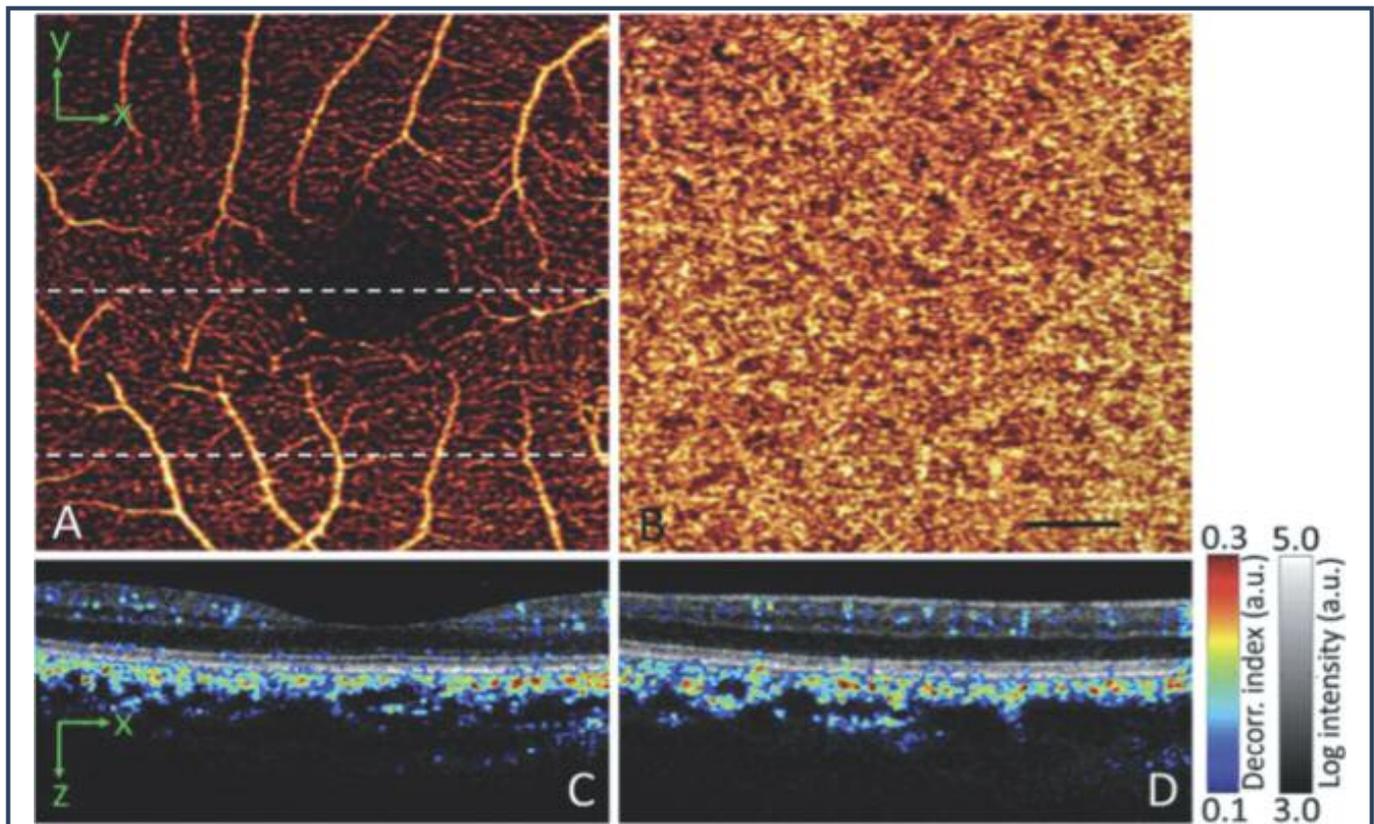


Fig. 1c - A) Circolazione retinica in face dopo decorrelazione con SSADA del segnale tomografico; B) Circolazione coroideale in face dopo decorrelazione con SSADA del segnale tomografico, barra nera = 500 μm ; C) Cross Section orizzontale passante per la fovea (linea tratteggiata superiore in A) con informazioni sul flusso (scala dei colori) e sulla struttura (scala dei grigi); D) Cross Section orizzontale passante per la linea inferiore in A (Yali Jia et al.).

risultati angio-tomografici e familiarizzare con questa nuova modalità d'indagine, è necessario chiarire alcuni concetti generali d'informatica e di fisica dei segnali, alla base dell'angiografia dyeless. Quest'articolo si propone, per quanto è possibile, di offrire una chiave di lettura per questa rivoluzionaria tecnologia sempre più apprezzata e diffusa.

Angiografia dyeless con OCTA

Il voxel (volumetric pixel, volumetric picture element) è l'equivalente in 3D del pixel bidimensionale (pixel, picture element, elemento d'immagine) e indica ciascuno degli elementi puntiformi che compongono la rappresentazione di un'immagine raster digitale su un dispositivo di visualizzazione [2]. Gli OCTA permettono scansioni sia bi che tridimensionali. La rappresentazione finale delle immagini dipende dal numero dei pixel/voxel per campo che ne determinano la qualità. La storia dell'imaging nella diagnostica biomedica non è recente. Ha inizio con la scoperta dei raggi X (W. C. Röntgen 1845-1923) e, segnatamente, con l'avvento della tomografia assiale computerizzata (TAC in seguito TC) da parte di due scienziati indipendenti alla fine degli anni Settanta, Godfrey N. Hounsfield e Cormack McLeod,

entrambi premi Nobel per la Medicina nel 1979 [3]. Il ruolo dell'informatica è stato essenziale per lo sviluppo della medicina, e non esiste disciplina scientifica dove il digitale e i software non siano fondamentali per la qualità finale dell'imaging. I nuovi OCTA hanno beneficiato di questi recenti progressi, e permettono la visualizzazione dei plessi vascolari neuro-retinici non realizzabile fino a poco tempo fa senza mezzo di contrasto. Questi nuovi device, attraverso modifiche migliorative del software e l'utilizzo di algoritmi studiati specificamente, riescono a selezionare per sottrazione dal back-scattering complessivo il segnale dinamico nella sezione di tessuto in scansione.

E' possibile, infatti, rilevare mappe bi-tridimensionali del flusso emoreologico neuro-retinico dal contesto della riflettività tomografica globale. La ripetizione sequenziale delle scansioni è necessaria per distinguere la riflettività dinamica ed eliminare gli artefatti dovuti ai movimenti del tessuto, che inficerebbero la qualità finale dell'imaging [4-6]. Gli OCTA sono caratterizzati da una velocità di campionatura maggiore (A-scan) rispetto alla maggioranza degli SD-OCT in commercio, condizione necessaria per una proficua elaborazione del segnale (*decorrelazione*). Affinché possa essere rilevato tomografi-

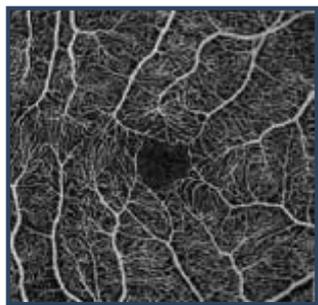


Fig. 2a - Plesso capillare superficiale (Superficial Capillary).

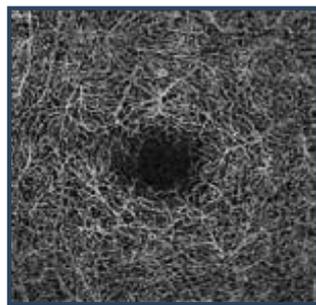


Fig. 2b - Plesso capillare profondo (Deep Capillary).

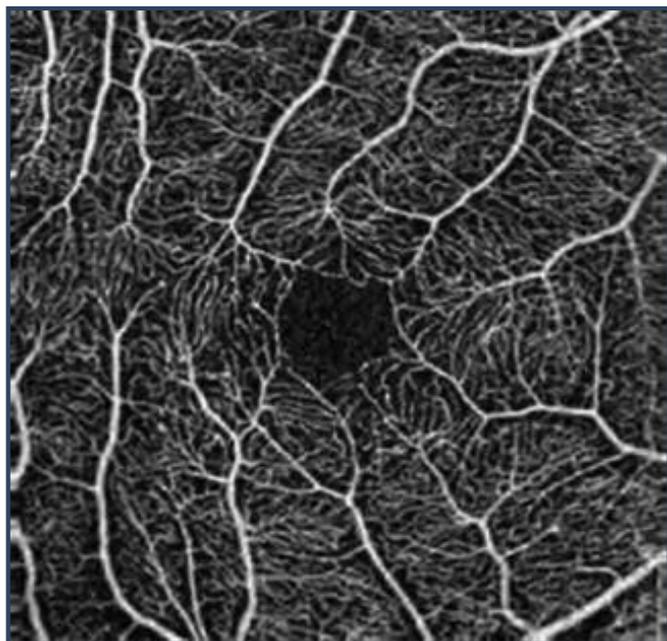


Fig. 3a - Immagine AngioVue della fovea 3 x 3 mm.

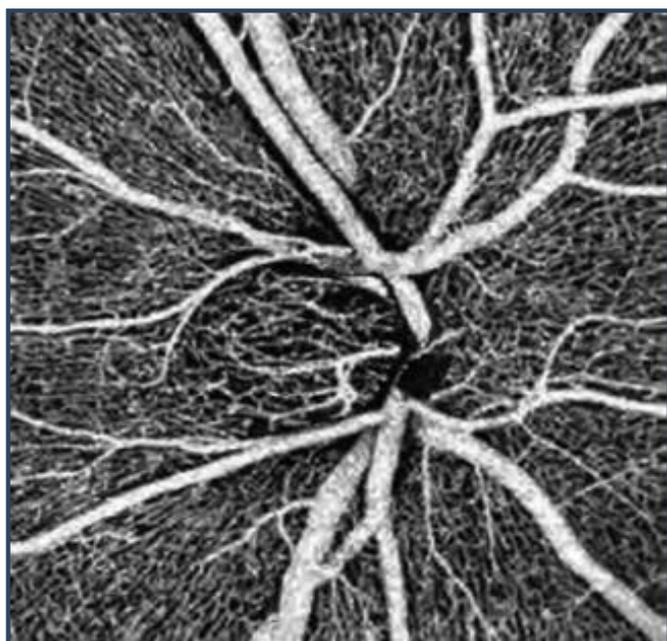


Fig. 3b - Immagine AngioVue del disco ottico 3x3mm.

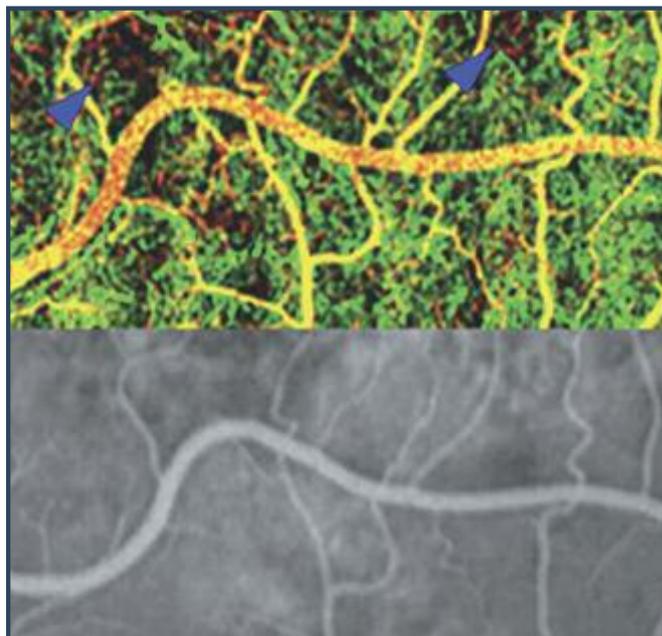


Fig. 4 - Phase-Variance OCT (sopra) vasi retinici in giallo e rosso, coriocapillare in grigio. Frecche blu aree prive di coriocapillare. La Fluoro (sotto) non rileva i dettagli vascolari evidenti in PV-OCT. Paziente con AMD. (Republished from Kim et al.).

camente il movimento dovuto al flusso ematico, è necessario, infatti, che l'algoritmo rilevi e scarti i pixel (o voxel in 3D) statici e riesca a evidenziare, per sottrazione, i pixel dinamici, variabili nel tempo, attraverso un processo informatico-matematico di decodificazione dei segnali denominato *decorrelazione*.

La velocità minima di scansione richiesta è di 70.000 A-Scan al sec (70KHz, 1kHz = 1000Hz). L'algoritmo, in questa fase di sviluppo suddivide le scansioni in più bande spettrali (split spectrum), per riuscire a decorrelare efficacemente il segnale. I risultati sono iconograficamente meno brillanti se si procede su un unico spettro (full spectrum). Lo split spectrum, infatti, consente di migliorare di oltre 100% il rapporto segnale/rumore (signal-to-noise ratio SNR) rispetto all'indagine full spectrum. Tale caratteristica d'applicazione sarà ulteriormente migliorata e modificata negli OCTA di seconda generazione in fase avanzata di progettazione, aumentando essenzialmente la velocità di scansione fino a 400KHerz. Del resto il miglioramento del rapporto SNR è stato affrontato con successo in ultrasonografia dalla fine degli anni Ottanta [7].

Gli angiogrammi OCT, partendo dalla Membrana Limitante Interna MLI fino all'Epitelio Pigmentato Retinico EPR e alla coroide, individuano separatamente il plesso vascolare superficiale, Superficial Vascular Plexus SVP, e quello profondo Deep Vascular Plexus DVP (Fig. 2a, 2b).

Il SVP, costituito dai grossi vasi retinici più interni tra le cellule ganglionari e le fibre ottiche, ha uno spessore medio di 120 micron; il DVP, individuato nello strato plessiforme esterno ha, invece, uno spessore medio di 60 micron. Attualmente il limite di risoluzione di flusso degli OCTA è di circa 25-30 micron. Lo studio dell'anatomia della retina ci ha insegnato che i vasi retinici sono divisi in tre plessi, il superficiale con vasi di grande/medio calibro, l'intermedio con vasi di piccole dimensioni a livello dello strato nucleare interno e il plesso profondo esternamente allo strato plessiforme esterno [8]. Gli attuali OCTA non riescono a distinguere questi due ultimi plessi che considerano insieme in un unico plesso. La risoluzione degli OCTA è ora possibile in retina per aree di 3mm x 3mm, 6mm x 6mm e 8mm x 8mm, mentre sul disco ottico le aree possibili d'indagine sono di 3mm x 3mm e 4.5mm x 4.5mm (Fig. 3a, 3b). Anche se le aree sono di diverse dimensioni, i pixel totali rimangono gli stessi, per cui la risoluzione diminuisce in modo evidente all'aumentare dell'estensione del campo d'indagine e i dettagli di flusso possono sfuggire (RTx Optovue 304 x 304 pixels). In pratica si utilizza di routine solo il campo 3mm x 3mm. Sono in arrivo nuovi device che promettono indagini ad ampio campo (wide-field) fino a 12mm x 12mm e una completa visione della vascolarizzazione corio-retinica, conservando

una risoluzione finale accettabile, cosa possibile con l'aumento dei pixel totali [9]. Per verificare la validità di questa nuova metodica il confronto con l'indagine invasiva si è resa necessariamente obbligatoria. In uno studio Matsunaga et al. hanno dimostrato la sovrappo-

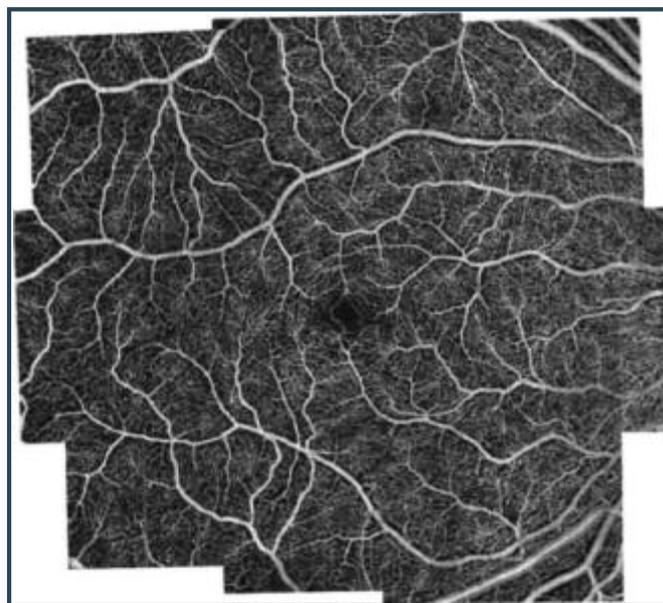


Fig. 5a - OCTA Wide-field di retina normale con RTVue XR Avanti, montaggio con Adobe Photoshop (San Jose, CA). (de Carlo TE et al.).

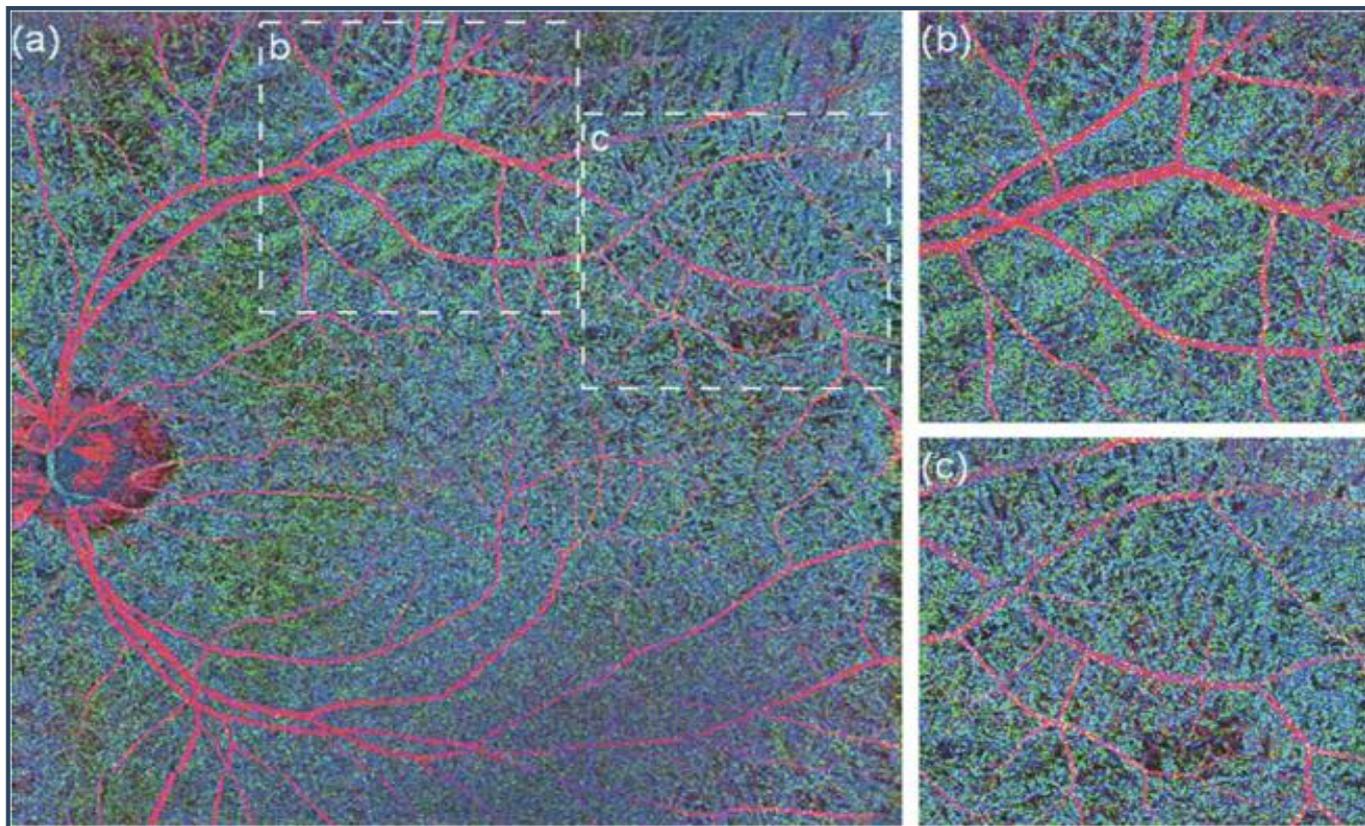


Fig. 5b - En-face color-coded della vascolarizzazione corio-retinica per 48° circa d'apertura angolare in a; zoom in b e c. (Cedric Blatter J. Biomed. Opt. July, 2012).

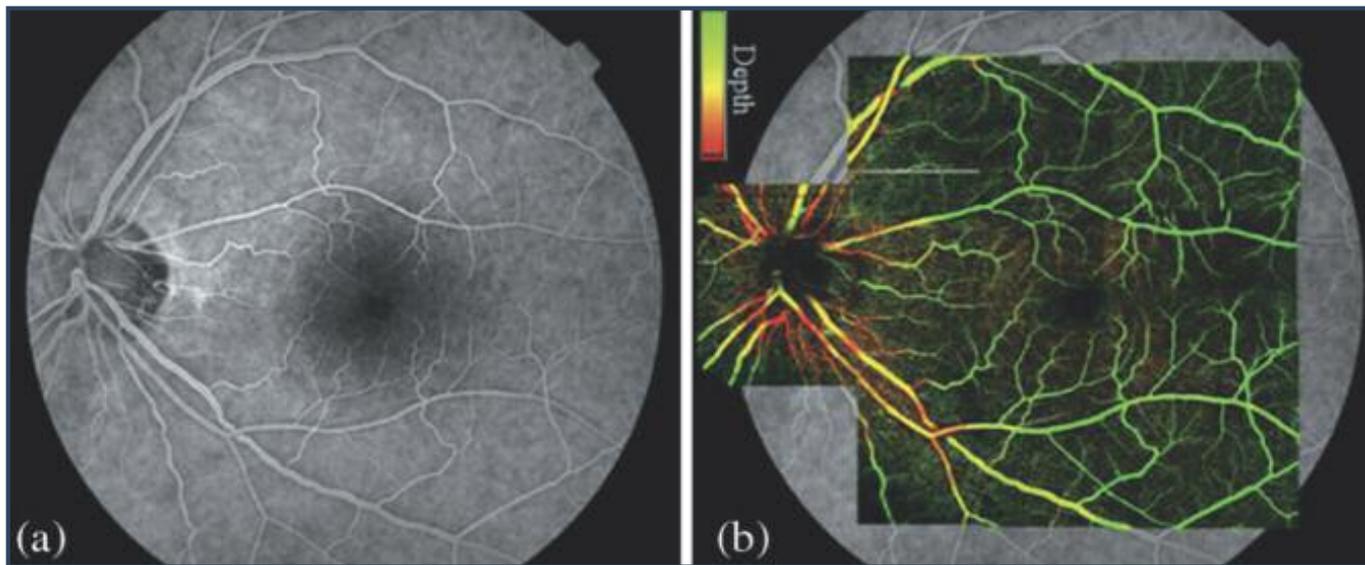


Fig. 6 - Immagine FA in (a) e PV-OCT di 10 riquadri sovrapposto a FA in (b). (Mohammad Sultan Mahmud).

nibilità e confrontabilità tra l'indagine OCTA dyeless e la fluoroangiografia/indocianina FA/ICGA [10]. Spaide et al. hanno confrontato e attentamente osservato la vascolarizzazione peripapillare con OCTA in 12 occhi normali. La sovrapposibilità nelle immagini tra FA/ICGA e OCTA dell'architettura dei plessi vascolari era evidente, con punti a favore dell'angio-OCT per i capillari peripapillari e quelli profondi, vantaggi riscontrati anche per la retina in altre ricerche [11] (Fig. 4). Questi studi, se da un lato avvalorano l'attendibilità dell'angio-OCT o addirittura ne tracciano una certa supremazia, dall'altro giustificano ulteriormente la marginalità diagnostica delle metodiche invasive. Le immagini wide-field, che tanto successo hanno nell'imaging oftalmologica FA/ICGA, com'è stato riferito, saranno presto possibili anche con gli OCTA (Fig. 5a, 5b).

La Zeiss ha sviluppato recentemente un software di montaggio automatico e indiretto delle singole immagini wide-field in modo veloce ed efficace, che potrebbe interessare anche agli OCTA [12]. A un simile risultato è arrivata anche la Heidelberg con un sistema ottico applicato agli SD-OCT Spectralis che permette di coprire un campo retinico di 105°, da equatore ad equatore [13,14] (Fig. 6).

Il montaggio indiretto delle immagini potrebbe superare il limite della risoluzione, permettendo di mettere insieme immagini 3mm x 3mm ad alta definizione. La novità della tecnologia dyeless, come riferito, è dovuta essenzialmente all'applicazione di algoritmi capaci di modificare l'imaging tomografica. La ricerca biomedica da più tempo si è dedicata all'elaborazione e modifica dei segnali biomedicali per migliorare i dati in uscita. Gli algoritmi matematici sono lo strumento per arrivare

a questo obiettivo, mentre l'informatica e l'elaborazione dei segnali elettromagnetici sono il terreno su cui questi modelli matematici agiscono con grandi performance se adeguatamente e opportunamente applicati.

L'algoritmo Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography SSADA

Un *algoritmo* (ant. algorismo) è un procedimento di semplificazione matematica per la risoluzione di problemi complessi attraverso un numero finito di passaggi elementari. Il termine algoritmo deriva dalla trasformazione latina del nome del matematico persiano *al-Khwarizmi* (780-850dc circa), padre dell'algebra e dell'introduzione del numero zero. Gli algoritmi sono alla base dei calcoli complessi, indispensabili nella programmazione e nello sviluppo informatico dei software, specie nelle sequenze automatizzate. La definizione di Wikipedia ne riassume bene le caratteristiche: "Una sequenza ordinata e finita di passi (operazioni o istruzioni) elementari che conduce a un ben determinato risultato in un tempo finito" [15].

In definitiva sono processi di spaccettamento di operazioni complesse in forma più elementare come lo sono, del resto, i FEM Finite Element Method nel calcolo biomeccanico delle superfici a geometria variabile, più volte citati in altri miei articoli in questa Rivista. Il SSADA, algoritmo che permette la visualizzazione del flusso ematico retinico e del nervo ottico, superando gli ostacoli e i limiti dovuti al rumore (phase noise), è stato presentato per la prima volta al Congresso ESCRS di Londra nel settembre del 2014. Gli OCT Fourier domain, Spectral a 840nm e Swept-Source a 1050nm, pur essendo molto performanti rispetto ai Time domain,

$$X(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \cdot e^{-j2\pi ft} dt$$

$$x(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} X(f) \cdot e^{+j2\pi ft} df$$

Fig. 7 - Trasformata di Fourier $X(f)$ nel dominio della frequenza e antitrasformata $x(t)$ nel dominio del tempo.

non consentono un'indagine flussimetrica diretta. Da più tempo studi e ricerche sono stati portati a termine allo scopo di cercare la visualizzazione dei plessi retinici senza ricorrere alla fluoroangiografia/indocianina, gold standard per uno studio dei vasi

neuro-retinici. Chen et al. nel 1997 descrivevano la possibilità non invasiva e dyeless di valutare il flusso ematico retinico con il Doppler OCT attraverso A-Scan line [16,17]. White B et al. evidenziavano i limiti di tale metodica, che permette di vedere solo i vasi di maggior calibro e con incidenza angolare critica, perpendicolare al beam dell'OCT [18]. Queste limitazioni del Doppler-OCT, accentuati dalla scarsa ripetibilità degli esami, hanno spinto verso soluzioni alternative, meno operatore-dipendente. Oltre al miglioramento della tecnologia tomografica, lo sviluppo dell'elaborazione del segnale digitale ha permesso di risolvere le molteplici difficoltà incontrate nel far emergere dal segnale di ritorno ciò che "si muove" da "ciò che sta fermo". Sono state trovate e provate nel corso degli studi varie soluzioni.

La trasformata di Hilbert (David Hilbert matematico tedesco 1862-1943) è stata utilizzata da Lin An e Rui-kang K Wang dal 2008 per l'elaborazione del segnale digitale, applicabile anche alla trasformata di Fourier [19]. Questi ricercatori per ottenere una valida microangiografia ottica dyeless hanno utilizzato l'algoritmo OMAG Optical Microangiography con la trasformata di Hilbert [20,21]. L'algoritmo SSADA, utilizzato dall'Optovue per RTx Avanti, ha permesso di identificare abbastanza facilmente il flusso ematico intravascolare utilizzando la trasformata di Fourier. La tecnologia applicata all'algoritmo OMAG è *Phase-based* mentre quella utilizzata dal SSADA è *Amplitude-based*.

Questi dettagli tecnici, apparentemente poco importanti per noi oculisti, sono essenziali per gli ingegneri informatici nel determinare la qualità finale dell'immagine. Gli studi sugli OCTA sono in costante accelerazione e tutte le case costruttrici promuovono studi per entrare in questo business [22,23]. I punti da migliorare, come avviene per ogni nuova tecnologia, sono molteplici: la

sfida tutta aperta è appena all'inizio. Un passo in avanti è l'ultimo modello di OCTA Topcon, il Triton (DRI OCT Triton/Triton Plus) che utilizza la tecnologia Swept Source, con informazioni più in profondità, utili per lo studio della coroide nelle patologie neovascolari e della lamina cribrosa nel glaucoma. I vantaggi che si ottengono con i tomografi a lunghezza d'onda di 1μ ($\sim 1050\text{nm}$; $1000\text{nm}=1\mu$) sono notevoli. Allo stato attuale i nuovi scenari diagnostici che si stanno aprendo sono solo in parte intuibili. Sicuramente la possibilità di scelta tra gli OCTA sarà, tra non molto, più ampia e articolata. La risposta tecnologica da parte delle altre case costruttrici già incominciata è solo all'inizio. Il Triton SS-OCT Topcon, oltre ad utilizzare una lunghezza d'onda a 1μ , ha una velocità di 100.000 A-Scan (100KHerz) al secondo. A breve anche la Zeiss uscirà con due OCTA, uno Spectral Domain della famiglia Cirrus implementato con un angio-algoritmo e un innovativo OCTA Swept-Source Phase Variance (PV-SSOCTA) con promettenti performance. La stessa Optovue affiancherà tra non molto al RTx-Avanti un OCTA a 1μ , lunghezza d'onda che rappresenta la nuova sfida tecnologica degli SD-OCT e degli OCTA in particolare.

Segnali elettromagnetici e trasformata di Fourier

Per capire come un algoritmo possa favorire l'imaging del flusso ematico retinico dyeless, bisogna chiarire alcune nozioni sulla teoria dei segnali elettromagnetici. Caratteristica di un segnale elettrico è la possibilità di trasmettere un'informazione, definita come funzione matematica nel tempo. La teoria dei segnali studia le proprietà matematiche e statistiche dei segnali e delle loro variazioni. In statistica per correlazione s'intende una relazione tra due variabili tale che a ciascun valore nella prima variabile corrisponda, con una "certa regolarità", un valore nella seconda (Wikipedia). La correlazione dei segnali è alla base degli algoritmi negli OCTA. Non si tratta di un semplice rapporto causa-effetto ma della relazione tra due variabili.

La *decorrelazione* (decorrelation) è un processo matematico utilizzato nell'elaborazione dei segnali per modificare l'*autocorrelazione* (comparazione del segnale con se stesso) o le *correlazioni incrociate* (cross-correlazioni, comparazione delle immagini nel tempo), al fine di preservare alcune caratteristiche ed esaltarle, come avviene per esempio con un filtro (sbiancamento). L'uso di algoritmi è indispensabile, tra l'altro, ai device biomedicali per la cosiddetta "registrazione d'immagini" (*image registration*). Questa tecnica è utilissima in radiologia (TAC e RMN) nelle ricostruzioni 3D, nel contrastare le modificazioni dovute alla respirazione e/o ai movimenti del corpo du-

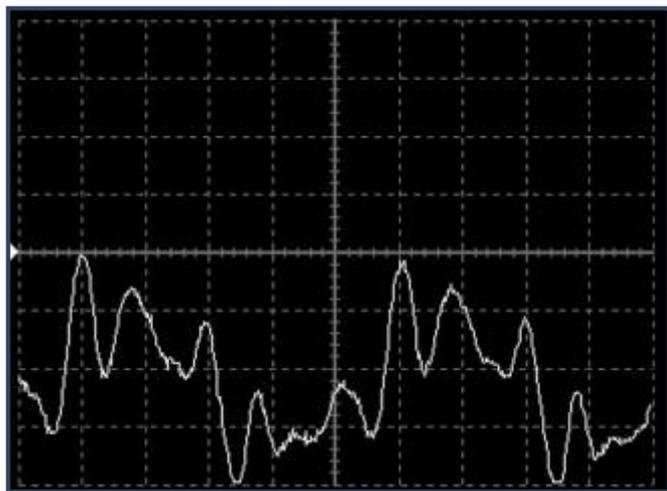


Fig. 8a - Nota "La" del clarinetto che varia nel dominio del tempo registrata con oscilloscopio (www.clarinet.it).

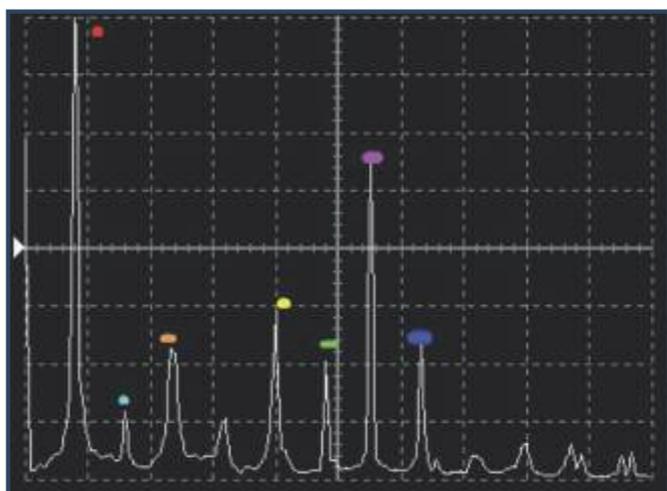


Fig. 8b - Nota "La" del clarinetto scomposta in sotto-onde nel dominio delle frequenze (www.clarinet.it).

rante l'esecuzione dell'esame e per poter utilmente confrontare le immagini nel tempo attraverso la sovrapposizione automatica di nuove scansioni ad altre di riferimento, strategia informatico-algoritmica denominata *co-registrazione multi-modale*[24].

Decorrelazione e co-registrazione spesso si sovrappongono e si sommano per aumentare la qualità finale nell'imaging. Esistono fondamentalmente due modi per acquisire immagini biomedicali: uno finalizzato ad avere informazioni strutturali/anatomiche, possibili ad alta risoluzione (Tomografia Computerizzata CT, Risonanza Magnetica MR), e un modo per ottenere informazioni funzionali, fruibili solo a più bassa risoluzione (PET Positron Emission Tomography, SPECT Single Photon Emission Computed Tomography, fMRI functional Magnetic Resonance Imaging). L'angio-OCT è da con-

siderarsi, con ogni diritto, una *Neuroimaging Funzionale (Functional Neuroimaging)*, tecnologia in grado di misurare il metabolismo cerebrale al fine di analizzare e studiare la relazione tra l'attività di determinate aree dell'encefalo e le sue specifiche funzioni. Da questo punto di vista l'oftalmologia arriva con un certo ritardo tecnologico. Considerate però le dimensioni tissutali d'analisi, si comprende bene che il gap temporale è più che giustificato[25]. Per visualizzare il flusso vascolare retinico e del nervo ottico, com'è stato anticipato, si possono utilizzare algoritmi che implementano la fase *Phase-based*, o l'ampiezza del segnale digitale *Amplitude-based*.

Gli algoritmi utilizzano a loro volta la trasformata di Fourier, che ha reso possibile, d'altra parte, il passaggio dalla tecnologia Time Domain (dominio del tempo) allo Spectral o Fourier Domain (dominio delle frequenze). L'utilizzo delle formule matematiche trovate e descritte dallo scienziato francese Jean Baptiste Fourier (Auxerre 1768 - Parigi 1830) sono, infatti, alla base dell'imaging in biomedicina e uno degli strumenti matematici più utilizzati nell'ambito delle scienze applicate in generale. Senza entrare troppo nel merito, questa formula (coppia di formule reversibili, trasformata e antitrasformata o trasformata inversa di Fourier) consente di scomporre un'onda sinusoidale complessa in onde più semplici e calcolarne le componenti, ampiezza, fase e frequenza. Applicando la trasformata di Fourier si passa dallo studiare il segnale (una funzione), dal dominio del tempo $x(t)$ al dominio della frequenza $X(f)$, misurabile in Hertz e denominata spettro delle frequenze (Fig. 7). Si seziona così l'onda nelle sue componenti, in modo che siano più facilmente caratterizzabili e determinabili (Fig. 8a, 8b). In sostanza anche la trasformata di Fourier, e la sua forma veloce FFT Fast Fourier Transform, sono processi matematici di semplificazione, indispensabili nell'elaborazione di segnali digitali[26].

Imaging funzionale Angio-OCT

Il SSDA è l'algoritmo di applicazione sviluppato da David Huang, Yali Jia e il gruppo del Casey Eye Institute (Portland Oregon) che l'Optovue ha applicato sullo Spectral Domain OCT RTVue XR Avanti (Optovue, Inc, Fremont, CA) primo OCTA in commercio a permettere la visione angiografica neuro-retinica in modo non invasivo e dyeless (brevetto WO 2014040070 A1, priorità 10 set 2012, David Huang et al.) [27].

Gli OCTA sono SD-OCT e SS-OCT che permettono di ottenere contemporaneamente imaging strutturali e funzionali evidenziando l'aspetto vascolare neuro-retinico tramite la decorrelazione del segnale. Questa iniziale fase di ripulitura tomografica effettuata dall'algoritmo permette l'identificazione delle riflettenze dovute al flus-

so non identiche, non statiche e in movimento a causa della circolazione ematica. Potremmo definire l'algoritmo SSADA come un procedimento matematico-digitale di sottrazione, decorrelazione digitale dei segnali statici, che restano invariati nel tempo, e di amplificazione dei segnali dinamici, in movimento e variabili nel tempo (segnale di flusso). Per amplificare e rilevare in modo iconograficamente accettabile la riflettività dinamica, l'algoritmo ha necessità che il supporto tecnologico del device operi in bande spettrali a bassa risoluzione e con scansioni veloci.

Per decorrelare e ottimizzare il SNR i tempi d'acquisizione di un angiogramma funzionale sono inevitabilmente più lunghi di un tomogramma strutturale tradizionale. Questo limite è ora oggetto di studio per essere migliorato. Ci sono ricerche in fase molto avanzata che fanno prevedere tempi d'acquisizione molto più rapidi degli attuali 14 secondi, fino a 2-4 secondi, con vantaggio per gli artefatti da movimento del bulbo e per la pulsazione corio-retinica.

Gli algoritmi SSADA e OMAG portano allo stesso risultato ottenendo una visualizzazione finale bi-tridimensionale della vascolarizzazione neuro-corio-retinica (network), dove invece il Doppler-OCT è limitato alla sola dimensione assiale dei grossi vasi. Dai dati finora a disposizione l'algoritmo SSADA sembra offrire migliori performance d'imaging rispetto all'algoritmo OMAG [28]. I percorsi di miglioramento dei due algoritmi sono ancora, però, solo all'inizio, ed è prematuro dare un giudizio definitivo sulla loro effettiva applicabilità. Inoltre sono in arrivo OCTA Phase Variance che offrono ottimi risultati decorrelando la fase del segnale piuttosto che l'ampiezza.

Lo sviluppo tecnologico degli OCTA, come s'intuisce, è solo all'inizio e altre novità sono in cantiere, con migliore qualità e più alta definizione.

Fluoroangiografia e OCTA

Per comprendere pienamente le nuove possibilità di diagnosi degli OCTA, evidenziati sommariamente i principi fisici e il ruolo degli algoritmi, è necessario precisare le caratteristiche più importanti di questi device. Il confronto con la FA è spontaneo, immediato e inevitabile, anche se l'approccio tecnologico tra le due metodiche è assolutamente diverso e, per molti versi, antitetico, così come differente è la lettura complessiva dei risultati. La FA, ancora gold standard per le diagnosi vascolari corio-retiniche, è un esame invasivo di superficie full thickness, a tutto spessore.

Con l'indocianina si arriva fino in coroide ma gli strati neuro-retinici restano indagati in modo sovrapposto, le lesioni di uno strato sono viste in modo non selettivo,

a volte confuso, senza poter individuare realmente l'esatta posizione della lesione, cioè l'off-set. In angio-OCT il segnale che emerge è dovuto solo al flusso ematico ed è il frutto dei *voxel di movimento* filtrati dai *pixel statici* bidimensionali presenti nelle scansioni veloci riunite in sequenze spettrali (4 o 5 spettri). Ogni spettro è elaborato dall'algoritmo che *pulisce e decorrela* ogni segnale dalla staticità strutturale, dagli speckles, le ombreggiature, uguali nel tempo, per rilevare i segnali variabili, indice di flusso (speckle variance optical coherence tomography) [29].

Il network vascolare che emerge può essere visto in modalità en face oppure cross sectional (b-scan sul piano assiale), entrambi necessari per una piena valutazione vascolare angio-OCT. Esistono naturalmente dei limiti di sensibilità perché un segnale possa essere decorrelato e visto come flusso.

L'angio-OCT non fornisce dati diretti sulla velocità dei flussi ma può indicare e studiare l'indice di flusso nei tessuti indagati, molto utile nelle membrane neovascolari e nel glaucoma. Esiste un range al di sopra e al di sotto del quale flussi troppo lenti o troppo veloci non possono essere decorrelati. Altra non secondaria differenza con la FA è che l'angio-OCT è un esame vascolare che può essere anche tridimensionale, mentre la fluoro resta un esame di superficie. L'angio dyeless permette inoltre di individuare i vasi senza sfuocature o mascheramenti per staining o pooling, come a volte avviene in FA. Naturalmente il SSADA da solo non funzionerebbe senza un insieme di tecnologie di supporto. Nell'OCTA RTx Avanti Optovue coesistono:

- *Fast spectral-domain OCT (70,000 A-scans/sec);*
- *Patented Motion Correction Technology (MCT);*
- *Patented Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SSADA);*
- *CUDA parallel processing architecture;*
- *Patented enface visualization of 3D OCT data.*

Il MCT, elaborato in stretta collaborazione con il MIT Massachusetts Institute of Technology, è un algoritmo utilizzato per rimuovere gli artefatti dovuti ai movimenti bulbari dai dati acquisiti in 3D, mentre il CUDA è utile per ridurre drasticamente i tempi per eseguire al meglio tali correzioni [30]. Entrambi concorrono a migliorare e rendere visibili gli strati retinici singolarmente e individuare le lesioni vascolari nel contesto del tessuto. Nonostante l'enorme successo che sta avendo questa nuova tecnologia, l'Angiovue, diversamente che per Europa e Asia, non ha ancora ottenuto l'approvazione in USA dalla FDA, Food and Drug Administration [510(k) pending].

Ultimate Goal e considerazioni finali

Un sistema SD-OCT è intrinsecamente più sensibile di un TD-OCT di un fattore N/2. Il sistema Swept Source SS-OCT offre il vantaggio, rispetto agli SD-OCT a 840nm, di impiegare intervalli di lunghezza d'onda tra 1000 e 1300 nm. Queste lunghezze d'onda permettono d'indagare più in profondità e arrivare alla corio-capillare, alla coroide e alla lamina cribrosa, oltre a consentire una migliore e più completa visione del segmento anteriore.

Le scansioni SS-OCT rispetto allo SD-OCT sono invisibili al paziente, con diminuzione degli artefatti da fissazione e la velocità d'acquisizione si raddoppia nelle B-scan (da 0,02 a 0,01 secondi), vantaggio che è ancora più utile in 3D (da 1,9 a 0,9 secondi)[31]. Gli OCTA sono nati come SD-OCT, ma sono già prenotabili OCTA SS-OCT che utilizzano interferometri a frequenza ciclica ad alta performance. La velocità delle scansioni è una qualità del ciclo del laser.

Si è passati da 19.000 A-Scan a 115000, fino a 580.000

A-Scan al secondo[32,33]. John S. Werner, dell'Università della California (Davis) sta lavorando ad una combinazione di Phase-Variance OCTA e Ottiche Adattive AO con ulteriori straordinarie performance di risoluzione[34]. I costi sono il limite da superare perché tanta tecnologia sia commercialmente disponibile.

Il compromesso tra mercato e ricerca è sempre il più difficile e severo.

L'evoluzione degli OCTA come intuibile è solo all'inizio, affascinante e, per molti versi, rivoluzionaria. La celebre frase di Galileo Galilei "Misura ciò che è misurabile, e rendi misurabile ciò che non lo è" più di altre rende evidente l'enorme sforzo tecnologico che sta avvenendo sotto i nostri occhi, l'invisibile che ora è diventato visibile.

Essere testimone di tale sviluppo ci rende protagonisti privilegiati, troppo spesso inconsapevoli. A noi il compito e l'onere di affrontare queste nuove sfide con crescente coraggio, rinnovato impegno e piena consapevolezza. ■

BIBLIOGRAFIA & SITIGRAFIA

- 1) Paul Kumar Upputuri, Kathyayini Sivasubramanian, Chong Seow Khoon Mark, Manojit Pramanik. Recent Developments in Vascular Imaging Techniques in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. BioMed Research International. Volume 2015 (2015), Article ID 783983, 9 pages.
- 2) <http://en.wikipedia.org/wiki/Voxel>
- 3) Luigi Cei. Tecniche di Tomografia Computerizzata e di Risonanza Magnetica, II edizione, SEU, 2011.
- 4) Kim DY, Fingler J, Zawadzki RJ, Park SS, Morse LS, Schwartz DM, et al. Optical Imaging of the chorioretinal vasculature in the living human eye. Proc Natl Acad Sci.2013;110:14354-9.
- 5) Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, Lu CD, Liu JJ, Jayaraman V, et al. Choriocapillaris and Choroidal Microvasculature Imaging with Ultrahigh Speed OCT Angiography. Plos One. 2013;8:e81499.
- 6) Schwartz DM, Fingler J, Kim DY, Zawadzki RJ, Morse LS, Park SS, et al. Phase-variance optical coherence tomography: a technique for noninvasive angiography. Ophthalmology. 2014;121:180-7.
- 7) P. Karpur, P.M. Shankar, J.L. Rose, V.L. Newhouse. Spilt spectrum processing: optimizing the processing parameters using minimization. Ultrasonic, vol. 26 Juli, pp 204-209,1987.
- 8) Bruno Lumbroso, David Huang, Yali Jia, James G Fujimoto, Marco Rispoli. Guida Pratica all'Angio-OCT.FGE Editore 2014. Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, Lu CD, Liu JJ, Jayaraman V, et al.
- 9) Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, Lu CD, Liu JJ, Jayaraman V, et al. Choriocapillaris and Choroidal Microvasculature Imaging with Ultrahigh Speed OCT Angiography. Plos One. 2013;8:e81499.
- 10) Matsunaga D, Puliafito CA, Kashani AH. OCT Angiography in Healthy Human Subjects. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2014;45(6):510-5.
- 11) Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography.JAMA Ophthalmol. 2014.
- 12) Talisa E de Carlo, Andre Romano, Nadia K Waheed, Jay S Duker. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). International Journal of Retina and Vitreous. 2015.
- 13) Mark Espina, Giulio Barteselli, Feiyan Ma, Cheryl A. Arcinue, Natalia Camacho, William R. Freeman, Dirk-Uwe G. Bartsch. Noncontact Ultra-wide field Lens system by Heidelberg Spectralis. Jacobs Retina Center, UCSD, La jolla, CA. ARVO 2014 Annual Meeting Abstracts.
- 14) Francesca Gilardoni, Francesco Pichi, Francesco Bonsignore, Paolo Nucci. WIDE-FIELD SPECTRAL-DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. San Giuseppe hospital, Milano, Italy. ARVO 2014.
- 15) Robert Sedgewick. Algoritmi in C ++. Addison-Wesley. ISBN 88-7192-153-4.
- 16) Chen Z, Milner TE, Srinivas S, Wang X, Malekafzali A, van Gemert MJC, Nelson JS. Noninvasive imaging of in vivo blood flow velocity using optical Doppler tomography. Opt. Lett. 1997; 22(14): 1119-1121. [PubMed: 18185770].

segue >>>

<•• segue

- 17) Leitgeb R, Schmetterer L, Drexler W, Fercher A, Zawadzki R, Bajraszewski T. Real-time assessment of retinal blood flow with ultrafast acquisition by color Doppler Fourier domain optical coherence tomography. *Opt. Express*. 2003; 11(23):3116–3121. [PubMed: 19471434].
- 18) White B, Pierce M, Nassif N, Cense B, Park B, Tearney G, Bouma B, Chen T, de Boer J. In vivo dynamic human retinal blood flow imaging using ultra-high-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt. Express*. 2003; 11(25):3490–3497. [PubMed: 19471483].
- 19) Lin An and Ruikang K Wang. In vivo volumetric imaging of vascular perfusion within human retina and choroids with optical micro-angiography. *Opt. Express*. 2008; 16(15):11438–11452. [PubMed: 18648464].
- 20) Wang RK, An L. Multifunctional imaging of human retina and choroid with 1050-nm spectral domain optical coherence tomography at 92-kHz line scan rate. *J. Biomed. Opt.* 2011; 16(5) 050503.
- 21) Ruikang K Wang. Optical Microangiography: A Label Free 3D Imaging Technology to Visualize and Quantify Blood Circulations within Tissue Beds in vivo. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2010 May.
- 22) Tsai MT, Chi TT, Liu HL, Chang FY, Yang CH, Lee CK, Yang CC. Microvascular imaging using swept-source optical coherence tomography with single-channel acquisition. *Appl. Phys. Express*. 2011; 4(9) 097001.
- 23) Jason Tokayer, Yali Jia, Al-Hafeez Dhalla, David Huang. Blood flow velocity quantification using split spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2013 Sep 3;4(10):1909-24.
- 24) Richard Szeliski. *Image Alignment and Stitching: A Tutorial*. Foundations and Trends in Computer Graphics and Computer Vision, 2:1-104, 2006.
- 25) Mario Esposito. Tesi di Dottorato di Ricerca in Scienze Computazionali ed Informatiche, Ciclo XXII, Università di Salerno, Sede Amministrativa Università degli Studi di Napoli Federico II. Il problema della co-registrazione di immagini biomedicali e sue applicazioni nell'ambito radiologico e diagnostico. 2009.
- 26) Maria Laura Manca, Luigi Murri. Fourier ed il ruolo della sua trasformata nella ricerca neurologica. Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa.
- 27) Jason Tokayer, Yali Jia, Al-Hafeez Dhalla, David Huang. Blood flow velocity quantification using split spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomedical Optics Express Vol. 4, Issue 10*, pp. 1909-1924. 2013.
- 28) Ruikang K Wang. Optical Microangiography: A Label Free 3D Imaging Technology to Visualize and Quantify Blood Circulations within Tissue Beds in vivo. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2010 May ; 16(3): 545–554.
- 29) Hansford C. Hendargo, Rolando Estrada, Stephanie J. Chiu, Carlo Tomasi, Sina Farsiu, Joseph A. Izatt. Automated non-rigid registration and mosaicking for robust imaging of distinct retinal capillary beds using speckle variance optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2013 May 7;4(6):803-21.
- 30) www.haagstreituk.com/angiovue.
- 31) Filippo Giovannini. Tomografia a coerenza ottica: principi di funzionamento, studio della tecnologia ed applicazioni nel settore clinico. Anno Accademico 2011-2012, Ingegneria Clinica. ALMA Mater Studiorum, Università di Bologna, sede di Cesena. Seconda Facoltà di Ingegneria con Sede a Cesena. Tesi Universitaria.
- 32) Yun SH, Tearney GJ, Bouma BE, Park BH, de Boer JF. High-speed spectral-domain optical coherence tomography at 1.3 μm wavelength. *Optical Express*. 2003; 11(26):3598-604.
- 33) Grulkowski I, Liu JJ, Potsaid B, Jayaraman V, Lu CD, Jiang J, Cable AE, Duker JS, Fujimoto JG. Retinal, anterior segment and full eye imaging using ultrahigh speed swept source OCT with vertical-cavity surface emitting lasers. *Biomed Opt Express*. 2012 Nov 1;3(11):2733-51.
- 34) https://nei.nih.gov/news/briefs/eye_tech.



NUOVO
NEVANAC®
(3mg/ml collirio, sospensione)

Realizzato per essere efficace
laddove serve¹

Una volta al giorno
nel post operatorio

Realizzato per essere efficace laddove serve¹

Nepafenac® 3mg/ml collirio, sospensione è l'unico
antinfiammatorio con struttura di profarmaco, formulato
specificatamente per essere utilizzato una volta al
giorno nel post operatorio²

- NEVANAC® 3mg/ml collirio, sospensione è indicato negli adulti per la prevenzione e il trattamento del dolore e dell'infiammazione postoperatori associati alla chirurgia della cataratta.²
- La dose è 1 goccia di NEVANAC® 3mg/ml nel sacco congiuntivale dell'occhio(i) affetto(i) una volta al giorno partendo dal giorno precedente l'intervento di cataratta, continuando nel giorno dell'intervento e fino a 21 giorni nel periodo postoperatorio, secondo le indicazioni del medico. Somministrare una goccia supplementare 30-120 minuti prima dell'intervento.²
- La singola somministrazione giornaliera di NEVANAC® 3mg/ml collirio, sospensione fornisce la stessa quantità totale giornaliera di nepafenac fornita da NEVANAC® 1mg/ml collirio, sospensione somministrato 3 volte al giorno.²
- L'efficacia e la sicurezza di NEVANAC® 3 mg/ml collirio, sospensione nella prevenzione e nel trattamento del dolore e dell'infiammazione postoperatori associati alla chirurgia della cataratta sono state dimostrate in due studi clinici mascherati, in doppio cieco, controllati verso placebo in un totale di 1351 pazienti.²

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di sospensione contiene 3 mg di nepafenac.

Scopriamoci con effetti non.

Ogni ml di sospensione contiene 0,05 mg di benzalconio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACUTICA

Collirio, sospensione (collirio).

Sospensione in fiasco con collo chiaro ad trazione scuro, pH 6,8 (torcia).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione è indicato negli adulti per:

- la prevenzione e il trattamento del dolore e dell'infiammazione postoperatoria associati alla chirurgia della cataratta (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti, anche gli anziani

Per la prevenzione e il trattamento del dolore e dell'infiammazione, la dose è 1 goccia di NEVANAC nel sacco congiuntivale dell'occhio (effettivo) una volta al giorno partendo dal giorno precedente l'intervento di cataratta, continuando nel giorno dell'intervento e fino a 21 giorni nel periodo postoperatorio, secondo le indicazioni del medico. Somministrare una goccia supplementare 20-22 minuti prima dell'intervento.

In studi clinici, i pazienti sono stati trattati con NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione fino a 21 giorni.

La singola somministrazione giornaliera di NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione fornisce la stessa quantità totale giornaliera di nepafenac fornita da NEVANAC 1 mg/ml collirio, sospensione somministrata 3 volte al giorno.

Precauzioni speciali

Pazienti con compromissione epatica o renale
NEVANAC non è stato studiato in pazienti con patologie epatiche o compromissione renale. Il nepafenac è eliminato principalmente attraverso biotrasformazione e il livello di esposizione sistemica a seguito di somministrazione topica per via oftalmica è molto basso. In questi pazienti non è giustificata alcuna modifica della dose.

Precauzioni pediatriche

La sicurezza e l'efficacia di NEVANAC nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso collirio

I pazienti devono essere informati di agitare bene il fiasco prima dell'uso. Dopo aver tolto il tappo, se è presente un anello di sicurezza e si è allentato, rimovete lo prima di usare il prodotto.

Nel caso in cui venga utilizzato più di un medicinale oftalmico per uso topico, il medicinale deve essere somministrato a distanza di almeno 5 minuti. Gli urguenti oftalmici devono essere somministrati per ultimi.

Al fine di prevenire la contaminazione della punta del contagocce e della soluzione, evitare di toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta del contagocce. I pazienti devono essere informati di tenere il fiasco ben chiuso quando non utilizzato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità ad altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Pazienti che in seguito all'assunzione di acido acetilsalicilico o altri FANS manifestano attacchi di asma, edema o rinite acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il medicinale non deve essere iniettato. I pazienti devono essere informati di non inghiottire NEVANAC.

I pazienti devono essere informati di evitare l'esposizione solare durante il trattamento con NEVANAC.

NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione non deve essere utilizzato per la riduzione del rischio di edema maculato postoperatorio associato alla chirurgia della cataratta poiché l'efficacia e la sicurezza di questa dose per questa indicazione non sono state studiate.

Effetti collaterali

L'uso di FANS topici può dare luogo a cherititi. In alcuni pazienti predisposti, l'uso prolungato di FANS topici può causare la rottura dell'epitelio corneale o l'assottigliamento, l'erosione, l'ulcerazione o la perforazione della cornea. Questi eventi potrebbero compromettere le capacità visive. Qualora comparissero evidenze di una rottura dell'epitelio corneale, interrompere immediatamente la somministrazione di NEVANAC e monitorare attentamente lo stato della cornea.

L'uso di FANS topici può rallentare o ritardare il processo di guarigione. È inoltre noto che la somministrazione topica di corticosteroidi ha l'effetto di rallentare o ritardare il processo di guarigione. La somministrazione concomitante di FANS topici e di steroidi topici può aumentare il rischio di possibili problemi di guarigione. Pertanto si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante di NEVANAC con i corticosteroidi, in particolare ai pazienti ad elevato rischio di sviluppare reazioni avverse correlate al sito di azione.

L'esperienza post-marketing con FANS topici indica che i pazienti sottoposti a interventi chirurgici oftalmici complicati, i pazienti che presentano emorragie della cornea, difetti dell'epitelio corneale, diabete mellito, patologie della superficie oculare od ex. sindrome dell'occhio secco, artrite reumatoide e i pazienti sottoposti a ripetuti interventi chirurgici agli occhi in un breve lasso di tempo, possono risultare maggiormente esposti al rischio di reazioni avverse a livello generale suscettibili di compromettere la vista. In questi pazienti, i FANS topici devono essere utilizzati con cautela. L'uso prolungato di FANS topici può aumentare l'incidenza e la gravità delle reazioni avverse a livello generale.

È stato riportato che i FANS oftalmici possono determinare un maggiore sanguinamento dei tessuti oculari (fuso incluso) in caso di intervento chirurgico agli occhi. NEVANAC deve essere usato con cautela in pazienti con una tendenza al sanguinamento o sottoposti a terapia con altri medicinali che possono prolungare il tempo di sanguinamento.

L'uso topico di prodotti medicinali antiinfiammatori può mascherare un'infezione oculare acuta. I FANS non hanno proprietà antimicrobiche. In caso di infezione oculare, il loro utilizzo con antibiotici deve essere interrotto con cautela.

Leoni e contatti

L'uso delle lenti a contatto non è raccomandato durante il periodo post-operatorio successivo a un intervento chirurgico di cataratta. Pertanto, i pazienti devono essere informati di non portare lenti a contatto, se non espressamente indicato dal medico.

Revolocente cloruro

NEVANAC contiene benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare e di cui è nota la capacità di decolorare le lenti a contatto morbide. Se è necessario usare le lenti a contatto durante il trattamento, i pazienti devono essere informati di togliere le lenti prima dell'applicazione del collirio e di aspettare almeno 15 minuti prima di riapplicarle.

È stato riportato che il benzalconio cloruro causa cherititi puntate e/o cheratoepitelio cheritico tossico. Poiché NEVANAC contiene benzalconio cloruro, in caso di un frequente o prolungato è necessario un attento monitoraggio.

Scopriamoci con

Nepafenac può presentare un potenziale di sensibilità crociata all'acido acetilsalicilico, ai derivati dell'acido fenilacetico e ad altri FANS.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato un potenziale molto basso di interazione con altri medicinali e interazioni con il legame delle proteine (vedere paragrafo 5.3).

Analisi degli studi di associazione

Ci sono due molto importanti sull'uso concomitante di analgici delle prostaglandine e NEVANAC. In considerazione del loro meccanismo d'azione, l'uso concomitante di questi medicinali non è raccomandato.

L'uso concomitante di FANS topici e steroidi topici può aumentare il potenziale di problemi di guarigione. L'uso concomitante di NEVANAC e medicinali che prolungano il tempo di sanguinamento può aumentare il rischio di emorragie (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

NEVANAC non deve essere usato dalle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Gravidanza

Non esistono dati adeguati circa l'uso di topici in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Dato che l'esposizione sistemica in donne non in gravidanza in seguito a trattamento con NEVANAC è giudicata irrilevante, il rischio durante la gravidanza potrebbe essere considerato basso. Tuttavia, poiché l'infiammazione della cornea di postoperatoria può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrionale fetale e/o sul parto e/o sulla sviluppo postnatale, NEVANAC non è raccomandato durante la

gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il nepafenac sia escreto nel latte umano. Studi condotti sugli animali hanno evidenziato l'escrezione di nepafenac nel latte di ratto. Tuttavia, non si prevedono effetti sul bambino allattato poiché l'esposizione sistemica a Nepafenac della donna in allattamento è trascurabile. NEVANAC può essere utilizzato durante l'allattamento con cura medica.

Effetti

Non ci sono dati relativi all'effetto di NEVANAC sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
NEVANAC non influenza, o influenza in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Un offuscamento momentaneo della vista o altri disturbi visivi possono influire sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Se si manifesta un offuscamento della vista al momento dell'instillazione, il paziente deve attendere che la visione torni chiara prima di mettere alla guida di un veicolo o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto dati profilo di sicurezza

In studi clinici condotti su oltre 1200 pazienti trattati con NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione, 3 pazienti (0,2%) hanno manifestato 3 reazioni avverse (rispettivamente dolore oculare, cherite puntate e ipersensibilità).

Un paziente (0,08%) ha interrotto il trattamento a causa di una reazione avversa (ipersensibilità), mentre nessun paziente trattato con placebo negli stessi studi ha interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse.

Ulteriori reazioni avverse sono state rilevate in seguito all'utilizzo di NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione e possono essere rilevate anche con l'utilizzo di NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione.

In studi clinici condotti su 2214 pazienti trattati con NEVANAC 1 mg/ml collirio, le reazioni avverse più comuni sono state cherititi puntate, sensazione di corpo estraneo e crasse dal margine palpebrale, verificatesi in una percentuale di pazienti compresa tra lo 0,4% e lo 0,5%.

Tabelle delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono classificate in accordo con la seguente convenzione: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (<1/1.000, >1/10.000), rara (<1/10.000, <1/1.000.000), o rarissimo (<1/10.000.000).

Il termine "in frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili". All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono state raccolte da studi clinici o da relazioni post-marketing con NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione e NEVANAC 1 mg/ml collirio, sospensione.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Rare: ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Rare: capogiro Non sono definite
Patologie dell'occhio	Non comune: cheritite, cherite puntate, difetto epiteliale della cornea, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, crasse dal margine palpebrale Rara: irite, effusione corneale, depositi corneali, dolore oculare, fastidio oculare, blefarite, prurito oculare, sensazione oculare, congiuntivite allergica, aumento della lacrimazione, ipertemia congiuntivale Non sono definite: guarigione incompleta (kerite), opacità corneale, cherite corneale, riduzione dell'acuità visiva, iritazione oculare, tumefazione degli occhi, cherite sclerotica, assottigliamento della cornea, visione offuscata
Patologie vascolari	Non comune: ipertensione
Patologie gastroenteriche	Rare: nausea Non sono definite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rare: eritema (dermatocitosi), dermatite allergica
Usi diagnostici	Non sono definite: pressione arteriosa aumentata.

Descrizione di reazioni avverse segnalate

I pazienti con rottura dell'epitelio corneale devono interrompere immediatamente l'uso di NEVANAC e devono essere strettamente controllati immediatamente allo stato di salute della cornea (vedere paragrafo 4.4).

Dall'esperienza post-marketing con NEVANAC 1 mg/ml collirio, sospensione sono stati individuati casi di difetti dell'epitelio corneale. La gravità di questi casi varia da effetti non gravi sull'integrità epeliale dell'epitelio corneale, ad eventi più gravi che richiedono interventi chirurgici e/o terapia medica per ottenere nuovamente una visione chiara.

L'esperienza post-marketing con FANS topici indica che i pazienti sottoposti a interventi chirurgici oftalmici complicati, i pazienti che presentano desquamazione della cornea, difetti dell'epitelio corneale, cherite melina, patologie della superficie oculare (ad es. sindrome dell'occhio secco), artrite reumatoide e i pazienti sottoposti a ripetuti interventi chirurgici agli occhi in un breve lasso di tempo, possono risultare maggiormente esposti al rischio di reazioni avverse a livello generale suscettibili di compromettere la vista.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di NEVANAC nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'assunzione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/risposta>.

4.9 Sovradosaggio

È improbabile che si manifestino effetti tossici in caso di sovradosaggio in seguito all'uso collirio, né in caso di ingestione orale accidentale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe di farmacodinamica: acido fenilacetico, agenti antiinfiammatori non steroidei. Codice AIC: S01DC10.

Mechanismo d'azione

Nepafenac è un profarmaco antiinfiammatorio non steroideo e analgesico. A seguito della somministrazione topica per via oftalmica, nepafenac penetra nella cornea e viene convertito dalle idrossilasi del tessuto oculare in amfenac, un antiinfiammatorio non steroideo. Amfenac inibisce l'azione delle prostaglandine H sintetizzate (cicloossigenasi), un enzima necessario per la produzione di prostaglandine.

Farmacologia veterinaria

È stato dimostrato nei conigli che nepafenac inibisce la rottura delle barriere emato-retiniche, sopprimendo la sintesi di PGE₂. *Ex vivo*, è stato dimostrato che una dose singola di nepafenac somministrata topicamente per via oftalmica inibisce la sintesi di prostaglandine nell'indolepropanoide (88%-98%) e nella retina (55%) fino a 6 ore e 4 ore rispettivamente.

Effetti farmacodinamici

La convulsione per fibrosi avviene principalmente nella retina e/o cornea, di seguito nell'endotelio corneale e nella cornea, in base al grado di lesione vascolare. I risultati di studi clinici indicano che NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione, senza effetti effetti significativi sulla pressione intraoculare.

Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione e trattamento del dolore e dell'infiammazione postoperatoria associati alla chirurgia della cataratta.

L'efficacia e sicurezza di NEVANAC 3 mg/ml nella prevenzione e nel trattamento

del dolore e dell'infiammazione postoperatoria associati alla chirurgia della cataratta sono state dimostrate in due studi clinici mascherati, in doppio cieco, controllati dove placebo in un totale di 1251 pazienti. In questi studi, nei quali i pazienti ricevevano il farmaco a partire dal giorno precedente l'intervento, il giorno dell'intervento e per i primi 14 giorni del periodo post-operatorio, NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione ha dimostrato un'efficacia clinica superiore rispetto al veicolo nel trattamento del dolore e dell'infiammazione postoperatoria.

I pazienti trattati con NEVANAC avevano una minore probabilità di mostrare dolore oculare e segni misurabili di infiammazione (tearful e tydall al camera anteriore) dall'immediato postoperatorio fino alla fine del trattamento rispetto ai soggetti trattati con il veicolo. Nei due studi, NEVANAC ha risolto l'infiammazione il giorno 14, dopo l'intervento nel 65% e 68% dei pazienti in confronto al 25% e 33% dei pazienti trattati con veicolo.

Le percentuali di pazienti che non avevano manifestato dolore nel gruppo trattato con NEVANAC erano 80% e 91% rispetto al 40% e 50% nel gruppo di pazienti trattati con veicolo.

Alcuni pazienti hanno ricevuto NEVANAC 3 mg/ml collirio, soluzione fino a 21 giorni dopo l'intervento. Tuttavia, l'efficacia oltre il giorno 14 del periodo postoperatorio non è stata misurata.

In aggiunta, in uno dei due studi clinici, NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione somministrato una volta al giorno non era inferiore a NEVANAC 1 mg/ml collirio, sospensione somministrato tre volte al giorno per la prevenzione e il trattamento del dolore e dell'infiammazione postoperatoria associati alla chirurgia della cataratta.

Le proprietà farmacologiche dell'infiammazione e di mancanza di dolore erano simili per entrambi i prodotti a tutte le valutazioni postoperatorie.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esclusione dell'obbligo di presentare i risultati degli studi con NEVANAC sulla popolazione pediatrica, nella prevenzione e nel trattamento del dolore e dell'infiammazione postoperatoria associati alla chirurgia della cataratta (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione di una goccia di NEVANAC 3 mg/ml collirio, sospensione in entrambi gli occhi una volta al giorno per quattro giorni, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche ridotte ma quantificabili di nepafenac e amfenac nella maggior parte dei soggetti rispettivamente nelle 2 e 3 ore successive alla somministrazione. La C_{max} plasmatica media allo stato stazionario per nepafenac e per amfenac in seguito a somministrazione oftalmica è stata rispettivamente pari a 0,647 ± 0,269 ng/ml e a 1,11 ± 0,491 ng/ml.

Distribuzione

Amfenac presenta un'elevata affinità per le albumine sieriche. *In vitro*, il tasso di legame alle albumine di ratto, alle albumine umane e al siero umano è rispettivamente pari al 98,4%, 95,5% e al 99,1%.

Studi condotti in ratti hanno dimostrato che materiali conosciuti al principio attivo marcano con radioisotopi risultano ampiamente distribuiti all'interno del corpo in seguito alla somministrazione orale di ¹⁴C-nepafenac in dosi singole o multiple.

Biotrasformazione

Nepafenac subisce una biotrasformazione relativamente rapida in amfenac ad opera delle idrossilasi intracellulari. Successivamente amfenac viene ampiamente metabolizzato a metaboliti più polari mediante idrossilazione del nucleo aromatico, con conseguente formazione di glucuronio-coniugati. Analisi basate su radiocromatografia effettuate prima e dopo l'idrolisi di β-glucuronidasi indicano che tutti i metaboliti si presentano come glucuronio-coniugati, fatta eccezione per amfenac. Amfenac era il principale metabolita presente nel plasma e rappresentava circa il 35% della radioattività plasmatica complessiva. Il secondo metabolita plasmatico più abbondante è stato identificato nel 5-idrossi nepafenac, il quale rappresenta circa il 38% della radioattività complessiva nella C_{max}.

Interazioni con altri medicinali: nepafenac e amfenac non inibiscono alcuna delle attività metaboliche delle principali forme di citocromo umano P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4) *in vitro* in concentrazioni fino a 1000 ng/ml. Il potenziale farmacologico che si verifica in un'interazione con il metabolismo mediato da CYP di medicinali somministrati in concomitanza. Interazioni mediate da legami proteici sono altrettanto improbabili.

Eliminazione

Successivamente alla somministrazione orale di ¹⁴C-nepafenac a volontari sani, è stato osservato che l'escrezione urinaria rappresenta la principale via di escrezione radioattiva (85% circa), mentre l'escrezione fecale riguardava circa il 6% della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety farmacologico, tossicità a dosi ripetute, genotossicità. Nepafenac non è stato valutato in studi di carcinogenesi a lungo termine.

In studi sulla riproduzione condotti su ratti con nepafenac, dosi tossiche per la madre da 10 mg/kg sono state associate a distocia, aumento delle perdite postpartum, riduzione del peso e dello sviluppo fetale e ridotta sopravvivenza del feto. In conigli gravidi, una dose materna di 30 mg/kg donna di leggera tossicità per la madre ha prodotto un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di malformazioni nella prole.

6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido borico

Glicolo propilico

Carbone

Sodio cloruro

Guar

Sodio cromolone

Sodio edetano

Dimetilformolo cloruro

Sodio aldisido o acido cloridrico (per aggiustare il pH)

Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Eliminare 4 settimane dopo la prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori ai 25°C. Tenere il fiasco nel microambiente idoneo per proteggere dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiasco torlo e cava in polietilene a bassa densità con contagocce e tappo a vite in polipropilene bianco contenente 5 ml di sospensione. Il fiasco potrebbe presentarsi all'interno di un involucro.

Scatola contenente 1 fiasco.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna menzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alcon Laboratories (UK) Ltd.

Frimley Business Park,

Frimley,

Cambridge,

Sumey, GU16 7SR

Reggio Emilia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/433/002

EU/1/07/435/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 maggio 2013.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

17 ottobre 2014

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Classe C (III)

Medicinale soggetto a prescrizione medica

Deposito in AIFA il 25/02/2015

Alcon

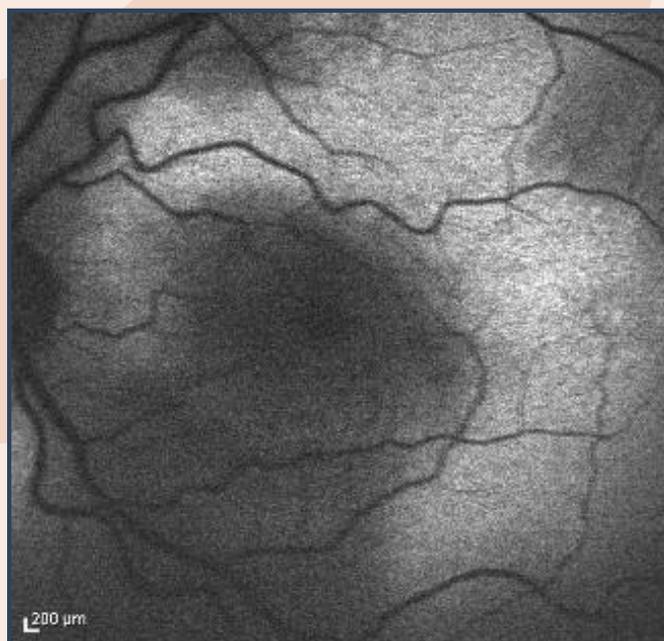
a Novartis company

Dalla normalità alla disperazione... e per fortuna alla gioia di **tornare infine a vedere!**

di Odile Correnti, Antonio Marino, Lorenzo Rapisarda, Antonio Rapisarda



Autofluorescenza OD il primo giorno di ricovero



Autofluorescenza OS il primo giorno di ricovero

P. E., paziente di anni 41, di sesso femminile, di razza caucasica, scura di carnagione, in perfetto stato di salute generale, si presenta alla nostra osservazione nel marzo 2015, per repentino calo visivo in occhio sinistro da 3 giorni e in occhio destro dal medesimo giorno.

La paziente proviene dal pronto soccorso con diagnosi di uveite posteriore e non riferisce alcuna notizia anamnestica degna di nota non episodi influenzali, non virosi, non viaggi all'estero.

All'ingresso presenta un visus pari a 1/20 in OO. Il tono è di 12 mmHg in OD e 13 mmHg in OS.

All'esame obiettivo in OO il segmento anteriore si presenta nella norma, mentre all'esame del fondo oculare si evince un massivo edema al polo posteriore con coinvolgimento della papilla e piccoli essudati perimaculari e lungo il decorso dei vasi.

Come da protocollo, lo stesso giorno del ricovero si indaga ad ampio spettro e la paziente viene sottoposta, oltre agli esami ematochimici di routine, ad una completa valutazione dal punto di vista immunologico ed infettivologico.

[segue a pag. 39]

DALLA SICS ALLA FACO II: L'ADDESTRAMENTO DEGLI OFTALMOLOGI NELL'AFRICA CENTRALE

di Paolo Angeletti, Roberto Ravera, Theodore Kadima

"Non è la "Rivelazione" che si fa aspettare, ma sono i nostri occhi che non sono attrezzati [a vederla]" Emily Dickinson

La "Rivelazione" della facoemulsificazione non ha ancora raggiunto la maggior parte degli oftalmologi dell'Africa Sub-Sahariana (SSA).

Tenendo presenti errori di strategia passati e presenti della WHO e di altre ONG specializzate, commessi nell'Africa Sub-Sahariana, quali:

- consigliare la ICCE sino all'anno 1995;
- stabilire che la SICS è il sostituto della faco sino ad oggi;
- procrastinare ancora l'adozione della faco,

abbiamo scritto nel nostro ultimo articolo su Oftalmologia Domani (1) - riguardante la tecnica di addestramento alla faco del nostro collega Jaques Kemabia, Oftalmologo responsabile del Dipartimento oftalmico dell'Ospedale Presbiteriano di Agogo (APH), in Ghana, - che il tipo di cataratta sta cambiando e che le tecniche chirurgiche devono adeguarsi al cambiamento. Sta cambiando ovun-



Training team's members (from the right) Dr Roberto Ravera, Dr Vittoria Ravera, Dr Paolo Angeletti

FROM SICS TO PHACO II: TRAINING OPHTHALMOLOGISTS IN CENTRAL AFRICA

by Paolo Angeletti, Roberto Ravera, Theodore Kadima

"Revelation" of phacoemulsification did not yet reach most of Sub-Saharan African Ophthalmologists. Our article is another proof that phaco technique can and must be implemented in Sub-Saharan Africa (SSA).

Keeping in mind old and recent WHO's and specialized ONG's strategy errors in SSA e.g.:

- advising ICCE till year 1995
- stating SICS as substitutive of phaco till present time
- nowadays still delaying implementation of phaco

we wrote in our last article on OFTALMOLOGIA DOMANI (1) on training phaco technique to our Colleague Jacques Kemabia, Ophthalmologist in charge of the Eye Dept. of Agogo Presbyterian Hospital (APH), Ghana, that cataract is changing and surgical techniques must change in accord. It is changing everywhere in Africa, including in the more peripheral areas of West and Central Africa - also in the francophone areas well known to be the more back standing of the continent -

It's a fact that the "VISION 2020. The Right to Sight" campaign is gradually reducing the backlog of bi or unilateral mature cataracts.

P. Angeletti left the Eye Dept. of APH in year 2000. During his time (1995-2000), 75% operated cataracts were mature ones. Few years later Dr. Kemabia reported that only 5% of the operated cataracts were mature. Nowadays Dr. Kemabia tells us that cataracts he operates on are, all of them, immature and patients with VA 6/12 ask for operation.

One must be very optimistic to state that SICS is a phaco substitutive technique. In immature cataracts, in open AC condition, the cleaning of cortical masses it's certainly not so easy as in the close AC condition of the phaco-emulsification.

Fragile capsels and zonulas are frequent in rural Africa where cataracts are often secondary to other



One of the two COM's eye theatres

que in Africa, comprese le zone più periferiche dell' Africa Occidentale e Centrale- anche nelle zone francofone che sono ben note per essere le più arretrate del continente.

È un fatto che il programma "Vision 2020. The right to sight" sta gradatamente riducendo il numero di cataratte mature mono o bilaterali.

Paolo Angeletti ha lasciato il dipartimento oftalmico dell'APH nell'anno 2000. Durante la sua presenza (1995-2000), il 75% delle cataratte operate erano mature. Pochi anni dopo il dott. Kemabia ci ha comunicato che solo il 5% delle cataratte operate era maturo. Attualmente il dott. Kemabia ci dice che tutte le cataratte da lui operate sono non mature e che richiedono l'intervento anche pazienti con un'acutezza visiva di 5/10.

Bisognerebbe essere proprio ottimisti per sostenere che la SICS è una tecnica sostitutiva della faco. Nelle cataratte immature, la rimozione delle masse corticali a camera anteriore aperta non è certamente così agevole come nelle condizioni di camera chiusa della faco. Nell'Africa rurale, ove le cataratte sono spesso secondarie ad altre patologie, è frequente il riscontro di capsule e zonule fragili. In mani poco esperte non sono rari problemi col vitreo e risultati insoddisfacenti oltre la soglia dell'1% raccomandabile non sono infrequenti. Questo è particolarmente vero per i principianti ma anche chirurghi esteri ben esperti di faco riferiscono delle complicazioni cui devono far fronte quando sono obbligati a passare alla SICS.

Il nostro ultimo articolo sulla formazione degli Oculisti africani in Africa Occidentale ha ricevuto alcuni commenti internazionali incoraggianti. Eppure non tutti sono d'accordo su come modificare le strategie chirurgiche della cataratta. Per chi ha paura dei costi (formazione del personale locale, strumenti, accessori, materiale mo-

pathologies. Vitreous issue is not unusual among inexperienced hands. Poor results, beyond the recommended <1%, are not unfrequent. This is particularly true for the beginners but also well trained phaco surgeons from abroad tell the complications they face when forced to switch to SICS.

Our last article on training African Ophthalmologists in West Africa received some international encouraging comments. Yet still not everyone agree on changing cataract surgical strategies. To those afraid of costs (training of local staff, instruments, accessories, disposables, logistic and so on) we remember how much has costed to African eyes the senseless practise of ICCE, still advised and performed 20 years after the ECCE first and 10 years later phaco-emulsification, were "invented". Do we really want SICS to survive 20 years Phaco-emulsification in SSA?

Hinders were in the nineties costs of training local staff, operating microscopes, IOL's, viscoelastic and so on. The history of African eye surgery teaches to us and to ONG,s managers how this barriers have been overcome.

In our opinion and on the base of what we are publishing, we think that is now time to accomplish a further step forward.

Beyond humanitarian considerations that should be our priority in taking care of the poors, the policy of the "two surgeries" - the one for SSA and the other for the rest of the world - should be finally stopped.

Two years ago the campaign "A Phaco for Africa" has been launched in Italy. Some phaco instruments were donated by privates and companies. We responded to the request of African friend ophthalmologists (2) who, better than anyone else, know the need of their patients. After the encouraging results of our 2014 mission in West Africa we reported in our last article on OFTALMOLOGIA DOMANI, we implemented another mission in Central Africa on demand of Dr Theodore' Kadima in Kinshasa, RDC.

RDC the largest state of Central Africa with 70 millions inhabitants and 76 ophthalmologist is certainly one of the countries that most need technical support and specialised training. Dr. T.Kadima is the ophthalmologist in charge of the Masina Ophthalmic Centre called COM, a service hospital in the framework of the sole postgraduate ophthalmic surgery training institution of Central Africa.

At present, phaco-emulsification is currently per-

nouso, logistica e così via), ricordiamo quanto sia costata agli occhi africani la pratica insensata dell' ICCE, ancora consigliata ed eseguita 20 anni dopo che la prima ECCE, e 10 anni più tardi la faco-emulsificazione, sono stati "inventati". Vogliamo davvero che la SICS sopravviva per 20 anni alla faco-emulsificazione in SSA?

Negli anni Novanta i costi per formazione del personale in loco, i microscopi operatori, le IOL, il viscoelastico e così via rappresentarono degli ostacoli. La storia africana della chirurgia oculare insegna a noi e ai manager delle ONG come questi ostacoli sono stati superati.

A nostro parere e sulla base di ciò che pubblichiamo, pensiamo sia giunto il momento di compiere un ulteriore passo in avanti.

Al di là di considerazioni umanitarie che dovrebbero essere la nostra priorità nel prendersi cura dei poveri, la politica dei "due tipi di chirurgia" - quella per la SSA e l'altra per il resto del mondo - dovrebbe essere finalmente fermata.

Due anni fa, è stata lanciata in Italia la campagna "Un Faco per l'Africa". Alcuni strumenti faco sono stati donati da privati e aziende. Abbiamo risposto alla richiesta di amici oftalmologi africani (2), che, meglio di chiunque altro, conoscono le necessità dei loro pazienti.

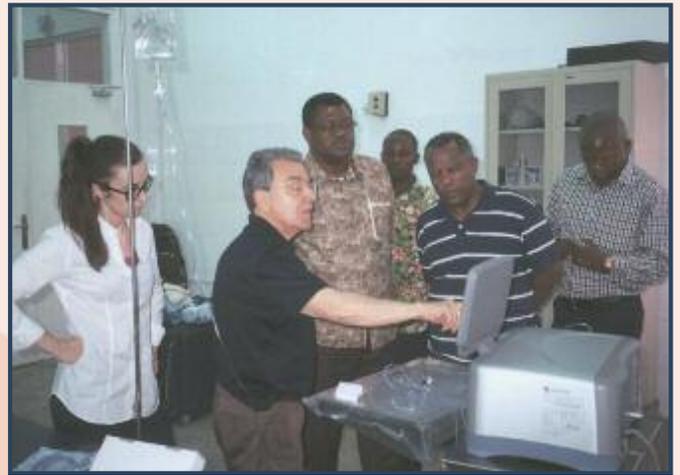
Dopo i risultati incoraggianti della nostra missione in Africa Occidentale nel 2014 che abbiamo riportato nel nostro ultimo articolo su OFTALMOLOGIA DOMANI, su richiesta del dott. Théodore Kadima abbiamo realizzato un'altra missione in Africa Centrale a Kinshasa, RDC.

La Repubblica Democratica del Congo, il più grande Stato dell'Africa Centrale con 70 milioni di abitanti e 76 oculisti, è certamente uno dei Paesi che maggiormente necessita di supporto tecnico e addestramento degli specialisti. Il Dr. Kadima è l'oculista responsabile del Centro Oftalmologico Masina, usualmente chiamato COM, un ospedale di assistenza nel contesto della sola istituzione di addestramento per la chirurgia oftalmica del Centro Africa.

Attualmente, la facoemulsificazione è usualmente praticata in Congo solo dal Dr. Richard Hardy, un oculista venuto dall'estero la cui NGO cattolica opera in Abuji Maiy e con missioni sporadiche nella Regione occidentale del Kasai.

Attivata dal Dr. Angeletti, Alcon Italia ha donato al COM un sistema faco Laureate, oltre che accessori, IOL, materiale disposable a così via, con lo scopo di praticare 30 interventi di faco nel quadro di un addestramento oftalmico avanzato, che è l'argomento di questo articolo.

Il COM, una iniziativa associata tra Action Vision, che è una NGO nazionale, Lions International e CBM è stata



Teaching theory

formed in RDC only by Dr Richard Hardy an expatriated ophthalmologist who's Catholic NGO works in Abuji Maiy and on outreach in Western Kasai Region (3).

Advised by Dr Angeletti, Alcon Italy donated to COM a Laureate phaco system as well as accessories, IOLs, disposables and so on, in order to perform 30 phaco surgeries in the frame of a surgical training outreach which is the topic of this article.

COM, a joint venture of Action Vision, a national NGO, LIONS and CBM was inaugurated four years ago. COM's target is to provide affordable quality eye services to the population of east Kinshasa and neighbouring Brazzaville, Republic of Congo. A catchment area of millions of people considering that the sole area of the Region-town of Kinshasa has approximately 9 millions inhabitants.

COM, which roughly consults 50.000 out patients per year, is composed by two wards of 20 beds each and 10 two beds rooms for private patients. Two well equipped surgical theatres. In 2014, 2118 eye surgeries were performed, 1595 of them were cataracts. 3484 spec's were dispensed and about 600 subsidized cataract operations were offered free of charge to the poors.

Though the catchment area of COM is mainly composed by States like Angola, Congo Brazzaville, Central Africa Republic and RDC, many other Countries of the Central Africa sub.region (Camerun, Chad, Gabon, Sao Tome e Principe, South Sudan) could. in theory, refer patients to COM for phaco surgery.

Thanks to the implementetion of phaco surgery, COM plans to increase 300 cataract surgery every year. Beyond the low income patients phaco surgery

inaugurata 4 anni fa. Scopo del COM è di procurare cure oftalmiche di qualità affidabile alla popolazione dell'Est Kinshasa e dei dintorni del Congo Brazzaville. Un'area di reclutamento di milioni di persone, se si considera che la sola area della città-regione di Kinshasa ha all'incirca 9 milioni di abitanti.

Il COM, che approssimativamente dà assistenza a 50.000 pazienti ambulatoriali ogni anno, è composto da due infermerie con 20 letti ciascuna e da 10 stanze a due letti per i pazienti privati. Ha due sale chirurgiche ben attrezzate. Nel 2014, sono stati praticati 2118 interventi oftalmici, di cui 1595 cataratte. Sono stati forniti 3484 occhiali e circa 600 interventi di cataratta sono stati offerti gratuitamente ai poveri.

Anche se l'area di reclutamento del COM è composta principalmente da Stati quali l'Angola, il Congo Brazzaville, la Repubblica Centro Africana e la Repubblica Democratica del Congo, molti altri Stati dell'Africa Centrale (Camerun, Ciad, Gabon, Sao Tomé e Principe, Sud Sudan) potrebbero, in teoria, inviare pazienti al COM per interventi di faco.

Grazie all'adozione della faco, il COM progetta di aumentare ogni anno di 300 gli interventi di cataratta. Oltre alla richiesta di faco di paziente poco abbienti, il COM prevede anche un aumento di richiesta da parte dei pazienti privati, che attualmente sono obbligati ad andare per la faco in Nord Africa o in Europa. Questo sicuramente aiuterà il COM a diventare non solo indipendente economicamente al 100%, ma anche ad aumentare ulteriormente le entrate per migliorare la manutenzione ordinaria, costruire nuove strutture e provvedere alle altre spese correnti.

L'attività principale del COM è, senza dubbio, l'addestramento di equipe mediche e paramediche. Annualmente, sono addestrati 18 chirurghi della cataratta (un addestramento post-laurea specializzato detto ODECAT), oltre a 6 oculisti. Sono altresì addestrati altri 18 tecnici, chiamati "Tecnici Superiori di Oftalmologia" (TSO).

Il COM è l'unica istituzione della Repubblica Democratica del Congo, se non di tutta la sub-regione dell'Africa Centrale, che addestra oftalmologi con il programma ODECAT in chirurgia oculare.

Direttore Generale del COM è il Dr. Marcel Bakajika (ONG Action Vision) il Direttore Sanitario è il Dr. Théodore Kadima (CBM), Oculisti Senior il Dr. Moges Teshome (Collaboratore di CBM), il Dr. Guy Kintoki, ODECAT (ONG Action Vision); Amministratrice la Signora Dagmar Thiesen (collaboratrice di CBM) e 11 TSO.

Il LAUREATE (LAUREATE system), è stato testato dal Dott. Roberto Ravera in Alcon Italia, già mesi prima della sua spedizione al COM. Lo strumento possiede un software

demand,s, COM also expects an increase of private patients demand, presently compelled to seek phaco surgery abroad in North Africa or Europe. This will certainly help COM to become not only 100% financially independent but furthermore increase incomes to improve maintenance, new buildings and other running costs.

The main activity of COM is, no doubt, training medical and para-medical staff. Yearly 18 cataract surgeons (a post graduate specialised training called ODECAT) are trained as well as 6 Ophthalmologists. 18 O,N, called 'Technicien Superieurs d'Ophthalmologie' (TSO) are also trained.

COM is the sole institution of the RDC, if not of the whole Central Africa sub-region which implements ophthalmologist's and ODECAT's training in eye surgery.

General Director of COM is Dr Marcel Bakajika (Action Vision ONG), Medical Director, Dr Theodore Kadima (CBM), Dr Moges Teshome senior ophthalmologist (CBM co-worker), Dr Guy Kintoki, ODECAT (Action Vision ONG), Mrs Dagmar Thiesen, Administrator (CBM co-worker) and 11 TSO.

The LAUREATE system had been tested by Dr. Roberto Ravera in Alcon Italy some months prior to its shipment to COM. This instrument has the same management software and fluidics of INFINITY system by Alcon. The difference is in the reduced dimensions that make it easily transportable. With the instrument, 10 handpieces identical to those of the INFINITY were also shipped to COM. During the preparation of the training course, from the many messages exchanged with Dr. Kadima, it became clear that COM did not have all the disposables and accessories necessary to perform phacoemulsification. Consequently, Dr. Angeletti asked Dr. Sergio Bove, CEO of Alcon Italy, to make a further donation of materials to COM. The request was heartily met, and a week before the team's departure, Dr. Ravera went to Milan in his car and personally gathered all the materials, which loaded in three suitcases, with some cryogenic cassettes in addition.

The suitcases traveled as personal luggage till their customs clearance at Kinshasa airport. COM staff sent by Dr. Bakajika made arrangements so that, to our surprise, the suitcases were not even inspected by customs officials. We take this occasion to warmly thank Alcon Italy for its generous donation both of the system and of all the materials needed to successfully complete our mission of training at the COM in Kinshasa.

gestionale e una fluidica del tutto sovrapponibile a quella del modello INFINITY della stessa Alcon. Se ne differenzia solo per le dimensioni ridotte che lo rendono facilmente trasportabile. Oltre allo strumento furono spediti al COM 10 manipoli identici a quelli in dotazione al modello INFINITY. Durante la preparazione del corso era emerso, dal numeroso carteggio via e-mail con il Dott. Kadima, che il COM non disponeva dei disposables e degli accessori per potere eseguire la facoemulsificazione. Il Dott. Angeletti aveva quindi chiesto al Dott. Sergio Bove, Direttore di Alcon Italia, la cortesia di una ulteriore donazione di materiali al COM. La richiesta fu generosamente accolta e una settimana prima della partenza del team, il Dott. Ravera si recò personalmente a Milano, con la sua auto e raccolse il materiale che stipò in tre valigie aggiungendo delle cassette criogeniche al tutto. Le valigie viaggiarono come bagaglio appresso fino al loro sdoganamento all'aeroporto di Kinshasa. Personale del COM, inviato dal Dott. Bakajica, provvide (non senza nostra sorpresa) a che le valigie non fossero neppure ispezionate dai doganieri.

Cogliamo qui l'occasione per ringraziare di cuore Alcon Italia per la generosa donazione, sia dello strumento che di ogni altro materiale necessario a portare felicemente a termine la nostra missione di formazione al COM di Kinshasa.

Il corso è durato 6 giorni, dalla domenica 14 al venerdì 20 giugno, 2015. Il primo giorno è stato dedicato alla installazione della macchina nella sala operatoria del COM ed alla dimostrazione del funzionamento della stessa nonché all'utilizzo dei vari programmi. Il secondo giorno, il Dott. R. Ravera ha tenuto una breve lezione d'introduzione alla tecnica di facoemulsificazione spiegando, agli allievi ed allo staff di sala operatoria, i concetti della fluidica che ne stanno alla base ed introducendo i criteri



Teaching practice

The training course lasted 6 days, from Sunday 14th till Friday 20th of June 2015. The first day was devoted to the system installation in COM surgery room and to show its use and the different programs. On the second day Dr. Ravera briefly introduced the phacoemulsification technique, explaining to trainees and surgery staff, the fluidics principles at its base and the criteria of patients selection. Dr. Ravera underlined that the first cases for surgery should necessarily be cataracts with a nucleus not too hard: posterior subcapsular or nuclear cataracts not too advanced would be the ideal choice. Nevertheless, most of the surgeries performed during the week were on eyes that, according to African surgeons, had soft nucleus, but that seemed to us quite hard.

After the briefing, Dr. Ravera personally executed different surgeries for demonstration purposes. Participants followed, both through the observer microscope and through the video from the camera mounted on the microscope. On the remaining days of the course all surgeries were performed by trainees, who, in turn, were led by the trainer through the different steps. In case of difficulty Dr. Ravera took charge. Surprisingly, an unexpected difficulty happened to be the unfamiliarity of trainees with capsulorhexis. They usually perform the SICS (at which they are quite fast and skillful) and open capsulotomy. For the phaco, the proposed technique was the cross one, considered the easiest to learn; the trainees had difficulty in identifying the depth of the cuts they had to perform. Infusion and suction phase also required specific training, because in SICS surgeons are used to wash waste materials instead of sucking them in a closed chamber. On the contrary, there was no difficulty in the use of viscoelastic substances for IOL implant and of cartridge for its folding.

With the purpose of reducing materials costs we tried using the local methylcellulose based viscoelastic, which has a poor adhesiveness but is sufficiently cohesive. It costs just over 1 \$ per vial. The trainees surgeons implanted Acrisoft SN60WF IQ IOL donated by Alcon Italy. Some foldable lenses AUROLAB made in India were implanted too, with optical zone of 6 mm and equipped with a special injector easy to use. In this case, considering the cartridge dimensions, the cut must be of 2.8 mm. In the final briefing, held in the afternoon of the last day, Dr. Ravera gave some suggestions to facilitate a soft conversion from SICS to phaco. Some

di selezione dei pazienti. Ha sottolineato come i primi casi da operare siano necessariamente cataratte con un nucleo non troppo duro: ideali, le cataratte sottocapsulari posteriori o nucleari non troppo avanzate.

Nonostante ciò, la maggior parte degli interventi eseguiti durante la settimana furono su occhi che ai medici africani sembravano avere un nucleo morbido mentre a noi sembravano essere nuclei piuttosto duri.

Dopo il briefing, la sala operativa è subito cominciata con una serie d'interventi eseguiti, a scopo dimostrativo, interamente dal Dott. R. Ravera. I partecipanti al corso assistevano, sia al microscopio dell'osservatore sia dal video ottenuto dalla telecamera montata sul microscopio. In tutti gli altri giorni del corso, gli interventi furono eseguiti dagli allievi che, a turno, venivano guidati dal trainer nei vari passaggi. In caso di comparsa di difficoltà, interveniva il Dott. R. Ravera. Sorprendentemente, una difficoltà imprevista fu la scarsa dimestichezza degli allievi con la capsuloressi. Gli allievi abitualmente, praticano la SICS (tecnica nella quale sono rapidissimi e abilissimi) e sono usi effettuare la capsulotomia open can. Per la faco, la tecnica insegnata è stata quella a croce, ritenuta la più semplice da apprendere: la difficoltà riscontrata dagli allievi è stata quella d'identificare la profondità dei solchi da eseguire. Anche la fase d'infusione aspirazione ha richiesto un certo addestramento perché nella SICS i chirurghi sono abituati a lavare le masse residue piuttosto che aspirarle a camera chiusa. Nessuna difficoltà, invece, nell'uso delle sostanze viscoelastiche per l'impianto della IOL e del cartridge per il suo piegamento. Nell'ottica di ridurre i costi dei materiali, abbiamo provato ad utilizzare il visco elastico locale a base di metilcellulosa che ha una scarsa adesività ma è sufficientemente coesivo. Il suo costo è di poco più di 1 USD per fiala. I chirurghi in formazione hanno impiantato IOL Acrisoft SN60WF IQ donate da Alcon Italia. Sono state impiantate anche lenti pieghevoli AUROLAB di fabbricazione indiana, con zona ottica di 6 mm e dotate di apposito iniettore di facile utilizzo. In questo caso, date le dimensioni del cartridge, il taglio deve essere di 2.8 mm.

Nel briefing finale, tenutosi nel pomeriggio dell'ultimo giorno, il Dott. R. Ravera ha delineato una serie di suggerimenti al fine di permettere la transizione morbida dalla SICS alla faco. Alcuni di essi sono il frutto della nostra precedente esperienza del corso di formazione del 2014, presso l'Ospedale di Agogo, in Ghana:

1. Nei primi 100 casi chirurgici, si consiglia ai chirurghi in formazione, d'iniziare l'intervento come per una SICS. Si raccomanda di eseguire il taglio corneale a circa 1 mm dietro il limbus e non oltre. Ottenuta la



Trainee performing phaco surgery

of these suggestions are the fruit of our previous training experience in 2014 at the Agogo Hospital in Ghana:

- 1. In the first 100 surgical cases it is recommended to surgeons in training to start working as in a SICS. It is recommended to make the corneal cut approximately 1 mm behind the limbus and no further. Once accomplished a 5 mm scleral dissection, we go up one more millimeter with the Bevel to the clear cornea. At this point, after executing the two side service doors, we can run the phaco incision with a scalpel calibrated to 2.8 mm, to which are adapted the tip and sleeve of the phaco. We proceed then to the phacoemulsification of the nucleus with the cross technique. This approach allows the surgeon in training to switch to SICS whenever he does not feel perfectly at ease: just extend the cut to 5 mm and proceed as for SICS, bringing the nucleus into the anterior chamber.*
- 2. It is not mandatory to use expensive viscoelastic substances. As we previously said, Carboxymethyl cellulose is sufficiently cohesive.*
- 3. Indian IOLs are of good quality and easy to implant with a dedicated cartridge: cost, USD 12 per lens.*
- 4. The phacoemulsification cassettes that in Europe cost 50/60 Euro, can be used for multiple surgeries: after each surgery, infusion/suction tubes must be carefully detached in a sterile manner and connected to each other by placing them on a sterile table specially prepared. The water bag can be periodically emptied. In this way more than 10 surgeries can be performed with only one cassette, practically an entire surgery session, significantly reducing the cassette cost.*
- 5. In two cases capsule rupture occurred, followed*

dissezione sclerale di 5 mm, ci si spinge con il Bevel fino alla cornea chiara per un'altro millimetro. A questo punto, dopo avere eseguito le due porte di servizio laterali, si può eseguire l'incisione faco con un bisturi calibrato a 2.8 mm cui vanno adattate il tip e la sleeve del faco. Si procede quindi alla facoemulsificazione del nucleo con la tecnica a croce. Questo approccio permette al chirurgo in formazione di convertire a SICS ogni qualvolta non si senta perfettamente a suo agio: basterà allargare il taglio a 5 mm e procedere come per la SICS, portando il nucleo in camera anteriore.

2. Non è obbligatorio usare costosi viscoelastici. Come s'è detto la Carbossimetilcellulosa è sufficientemente coesiva.
3. Le IOL indiane sono di buona qualità e facili da impiantare con un cartridge dedicato: costo, 12 USD a lente.
4. Le cassette per la facoemulsificazione che in Europa costano 50/60 Euro, possono essere utilizzate per più interventi. Basta avere l'accortezza, al termine di ogni intervento, di staccare in modo sterile i tubi d'infusione/aspirazione e collegarli fra di loro mettendoli su un tavolo sterile appositamente predisposto. La sacca di raccolta dell'acqua può essere periodicamente svuotata. Con questi accorgimenti si possono eseguire più di 10 interventi con una sola cassetta, praticamente una intera seduta operatoria, abbattendo significativamente il costo della cassetta.
5. In due casi si è avuta rottura della capsula cui è seguita conversione della faco in SICS, vitrectomia anteriore ed impianto di IOL AUROLAB a tre punti di appoggio (threepoints AC IOL) in camera anteriore. Questo modello è preferibile a quello a quattro punti di appoggio della stessa casa, più ingombrante e mal sopportato nel tempo dal paziente.
6. Grazie ai "risparmi" ed agli accorgimenti sopra citati, il materiale Alcon trasportato garantirà l'esecuzione di oltre 200 ulteriori interventi faco.

Naturalmente esistono dei punti critici:

1. L'approvvigionamento dei materiali.
Come abbiamo visto IOL e visco elastici possono essere acquistati in loco; bisturi pre calibrati, tips, sleeves e cassette dovranno, invece, essere acquistati altrove.
2. La manutenzione delle apparecchiature.
La macchina faco deve essere tenuta in un luogo fresco, possibilmente con aria condizionata e si deve prevedere una visita annuale di un tecnico della ditta produttrice al fine di garantirne l'efficienza nel tempo.



Trainers and trainees (from the right) Dr. Vittoria Ravera, Dr Guy Kintoki, Dr Roberto Ravera, Dr Paolo Angeletti, Dr Theodore Kadima, Dr Moges Teshome

by conversion from phaco to SICS, anterior vitrectomy and three points IOL AUROLAB implant (threepoints AC IOL) in the anterior chamber. This model is preferable to the four points of support from the same producer, more cumbersome and poorly tolerated by the patients over time.

6. Thanks to the "savings" and the measures mentioned above, the materials from Alcon will ensure the implementation of more than 200 additional phaco surgeries.

Of course there are some critical points:

1. The procurement of materials. As we have seen, IOL and viscoelastic substances can be bought locally; pre-calibrated scalpels, tips, sleeves and cassettes must, however, be purchased elsewhere.
2. Equipment maintenance. The phaco machine must be kept in a cool, preferably air-conditioned and there must be an annual visit of a technician from the manufacturer in order to ensure its efficiency over time.
3. The training needs feedback from trained physicians; It was suggested to trained doctors to inform us on their progress, sending a monthly report or, in any case, with personal e-mails in cases of particular difficulties. Further consolidation of the training missions should be programmed.

CONCLUSIONS

1. Central and West Africa Ophthalmologists are now ready to gradually switch from SICS to Pha-

3. Il training necessita del feed back dei medici addestrati; è stato suggerito ai medici formati d'informarci sui loro progressi, inviando un rapporto mensile o in ogni caso, con e mail personali in caso di particolari difficoltà. E necessario che siano programmate ulteriori missioni di consolidamento dell'insegnamento.

CONCLUSIONI

1. Gli oftalmologi dell'Africa Centrale e Occidentale sono attualmente pronti a passare dalla SICS alla Faco. La facoemulsificazione è sempre più richiesta da pazienti con cataratta immatura in tutta la SSA.
2. Il nostro addestramento nella SSA ha dimostrato che la tecnica della Faco può essere accessibile da ambedue le categorie di pazienti, sia a basso reddito che benestanti, così come per i loro oftalmologi.
3. Il nostro articolo dimostra altresì che la Faco oggi-giorno non è più costosa della SICS ed è accessibile a tutti i pazienti partendo da una spesa di 100 USD.
4. Oltre a ottenere risultati chirurgici di alto livello e ridurre quelli non soddisfacenti, l'estensione della tecnica Faco aiuterà grandemente le strutture oftalmiche africane ad arrivare ad una auto-sufficienza finanziaria.
5. I produttori di strumenti dovrebbero programmare visite annuali di manutenzione da parte di un tecnico agli strumenti venduti o regalati. Una carenza di manutenzione e le relative defaillances tecniche sono, al momento, i problemi che devono essere affrontati urgentemente: nessuno vorrebbe vedere strumenti Faco nella stanza dei giochi degli ospedali africani piuttosto che dentro a una sala operatoria oftalmica.
6. Da ultimo, ma non meno importante, ci sia consentito di rifare la domanda: "Per quanto tempo devono ancora aspettare i medici africani e i loro pazienti, prima che i responsabili delle NGO internazionali specializzate in oftalmologia si rendano conto che è ora di affrontare un problema vecchio di 20 anni: modernizzare la chirurgia oftalmica nella SSA?".

- Phacoemulsification is increasingly requested by patients with immature cataract all over SSA.*
2. *Our training in SSA succeeded in showing that phaco technique can be accessible to both categories: low income and wealthy patients as well as their ophthalmologists.*
 3. *Our article also prove that phaco is nowadays not more expensive than SICS and is affordable to all patients from a starting fee of 100 USD.*
 4. *Beyond top quality surgical outcome and minimized poor results, extension to phaco surgery will greatly help African eye units towards financial selfsustainability.*
 5. *Instruments producers must implement annual maintenance visits of a technician to instruments they sold (or donated). Lack of maintenance and related technical failures are, at present, the hinder that must be urgently addressed: nobody want to see phaco instruments in the toy show room of African hospitals instead of inside the eye operating theatre.*
 6. *Last but not least let us repeat the question: "how long will have to wait African Doctors and their patients before international specialised NGO,s representatives realize that is time to face the twenty year old problem: modernize SSA,s eye surgery?"*.

Bibliography

- (1) Roberto Ravera, Paolo Angeletti, Jacques Kemabia. "From SICS to Phaco: Training ophthalmologists in West Africa", *Oftalmologia Domani*, Anno V. N. 3, (2014)
- (2) Paolo Angeletti. "I nuovi oculisti africani", *Oftalmologia Domani*, Anno IV, N. 2 (2013) *
- (3) Paolo Angeletti, Richard Hardi. "La chirurgia oculare nei paesi a basso reddito", *Oftalmologia Domani*, Anno IV, N. 1 (2013) **

* English version available

** French version available

UPDATE ON OPTIC NERVE DEGENERATION

A European Network



OSPEDALE
SAN RAFFAELE

1st International Meeting
Milan, March 18-19, 2016
San Raffaele Hospital

Department of Ophthalmology
Prof. Francesco Bandello
Department of Neurology
Prof. Giancarlo Comi

promoted by:
Piero Barboni, Valerio Carelli, Maria
Lucia Cascavilla, Letizia Leocani

MAIN TOPICS

NEW DIAGNOSTIC STRATEGY IN NEURODEGENERATION

OPTIC NERVE DEGENERATION IN EYE DISEASES:
GLAUCOMA, MITOCHONDRIAL DISEASES, INFLAMMATORY DISEASES

OPTIC NERVE DEGENERATION IN BRAIN DISEASES:
MULTIPLE SCLEROSIS, NEUROMYELITIS OPTICA,
ALZHEIMER DISEASE, PARKINSON DISEASE

CELL AND ANIMAL MODELS

FROM DRUGS TO GENE THERAPY FOR NEUROPROTECTION

ORGANIZING SECRETARIAT AND CME PROVIDER 806:

Jaka
CONGRESSI

Ph. +39 06 35.49.71.14 - info@jaka.it - www.jaka.it



Intervista a J. Crawford Downs

di Amedeo Lucente

J. Crawford Downs, Ph.D., è Professore di oftalmologia e Vice Direttore della Ricerca del Dipartimento di Oftalmologia dell'Università dell'Alabama in Birmingham (UAB). Direttore e fondatore del Reparto di Biomeccanica oculare per lo studio delle malattie oculari ad alto tasso di invalidità visiva, si interessa particolarmente di biomeccanica del nervo ottico nella malattia glaucomatosa. Uno dei primi bioingegneri a dedicarsi all'aspetto biomeccanico del glaucoma, ha avuto da parte del NEI, National Eye Institute, un riconoscimento di \$1,3 milioni per la sua ricerca. Sposato con l'architetto Georgia Houk Downs, ha due figli, James e Giulia.



L: Prof. Crawford, con l'occasione della sua visita in Calabria, vorrei porle alcune domande per Oftalmologia Domani, Rivista diretta dal dottor Costantino Bianchi. Da quanti anni studia la biomeccanica dell'occhio e, in particolare, del nervo ottico?

C: Ho studiato i meccanismi della biomeccanica oculare per circa 20 anni. Ho iniziato nel 1995 come dottorando del Corso di Ingegneria, lavorando sulla biomeccanica sclerale con Claude Burgoyne, MD, ma sono presto passato al nervo ottico dopo aver ricevuto il mio PhD nel 2002. Sono stato tra i primissimi ingegneri ad essere coinvolto nello studio della malattia glaucomatosa, e abbiamo lavorato duramente per espandere questo campo. Luigi Bruno, PhD, ingegnere meccanico docente nell'Università della Calabria, ci è stato di molto aiuto nei nostri sforzi e, insieme a noi, è diventato un eccellente giovane ingegnere interessato e coinvolto nello studio delle malattie oculari. Massimo Fazio, PhD, che è stato suo allievo ed è nato in Calabria, attualmente è nella mia Facoltà alla Scuola di Medicina della UAB e sta studiando biomeccanica oculare. Vi è anche un gruppo a Genova, condotto da Rodolfo Repetto, che sta stu-

diando le dinamiche del vitreo. Pertanto, l'Italia sta dando un grosso contributo allo studio della biomeccanica oculare.

L: Quale contributo può fornire la biomeccanica oculare alla diagnosi ed al trattamento precoce del glaucoma?

C: Noi crediamo che il glaucoma sia una malattia dovuta principalmente alla pressione intraoculare, anche in quei pazienti che sono soggetti a glaucoma pur avendo un valore normale di IOP (normal tension glaucoma). La IOP è fondamentalmente un trauma meccanico, a prescindere dal livello al quale essa comincia a danneggiare gli assoni del Nervo Ottico NO e, pertanto, il glaucoma è una malattia che ha le sue radici nella biomeccanica. Noi dobbiamo costruire un metodo per conoscere in quale modo le biomeccaniche del NO interagiscono con il danno assonale, e quali fattori biomeccanici rendono un particolare tipo di occhio più suscettibile ai suoi effetti. Una volta capiti i fattori biomeccanici di rischio per il glaucoma, potremo progettare test appropriati per la diagnosi clinica. Per esempio, si potrebbe immaginare un test nel quale immagini OCT siano rilevate prima ad una IOP normale e dopo un aumento acuto della IOP, per chiarire quale è la risposta del NO ad una IOP pericolosa. Questo potrebbe potenzialmente essere utilizzato come un test di provocazione non invasivo, che potrebbe anche identificare pazienti a rischio di glaucoma e determinare una IOP target specifica per ogni singolo paziente. Una volta che il glaucoma si è instaurato, terapie cliniche quali un indurimento o un indebolimento della lamina cribrosa e/o della sclera peripapillare potrebbero diventare terapie biomeccaniche standard per prevenire la progressione della malattia. Nel glaucoma sia le tecnologie d'imaging che la nostra capacità di capire il ruolo della biomeccanica del NO stanno rapidamente progredendo, per cui penso che non siamo tanto lontano dal raggiungere questi risultati.

L: Come si è sviluppata la sua ricerca e chi decide ed



ha influenza nella scelta dei risultati da raggiungere?

C: Noi studiamo la biomeccanica del NO utilizzando il più avanzato approccio ingegneristico e molti dei dati che otteniamo sono completamente nuovi. Mentre stiamo costruendo la nostra comprensione del ruolo della biomeccanica del NO nel glaucoma, è della massima importanza fare in modo che i dati scientifici ottenuti indirizzino sia le conclusioni che otteniamo, sia le nuove direzioni in cui proseguire al ricerca. Per esempio, non si sapeva ancora che la IOP fosse così dinamica sino a che non abbiamo inserito dei sistemi di telemetria senza fili per monitorare in continuo la IOP negli occhi dei nostri animali. La conoscenza della dinamica della IOP ha aperto al nostro team nuove strade di ricerca che sino a pochi anni fa non immaginavamo lontanamente. Anche se in linea di principio io personalmente prendo le decisioni riguardo le direzioni da seguire, sono i dati ed i risultati ottenuti ad indirizzare avanti la ricerca.

L: Quanti ricercatori, oftalmologi ed ingegneri lavorano nel suo dipartimento?

C: Abbiamo 11 ricercatori a tempo pieno, 4 dei quali sono ingegneri, e circa 30 oftalmologi clinici nella facoltà della UAB. Abbiamo anche 15 MD specializzandi in oftalmologia (5 per ognuno dei 3 anni di durata del programma di addestramento clinico) e 3 oculisti MD fellows per le sub specialità della retina e del glaucoma. Infine, abbiamo alcuni fellows post laurea in ingegneria, che lavorano nei laboratori della facoltà di ricerca ingegneristica.

L: In che modo la forma della papilla ottica influisce sulla evoluzione del glaucoma con IOP costante?

C: In linea generale, le papille più ovali dovrebbero essere a rischio maggiore di un danno da IOP. Tuttavia, ogni occhio è differente, per cui è difficile tirare conclusioni generali senza avere un maggior numero di dati.

Ci si potrebbe immaginare che un occhio con una papilla ovale ma una lamina cribrosa spessa e robusta possa “opporsi” alla IOP meglio che una papilla rotonda ma con lamina cribrosa sottile e debole. Sarebbe meglio pensare al NO e alla lamina cribrosa come un sistema strutturale, nel quale la morfologia e la rigidità sia della lamina cribrosa che della sclera circum-papillare si combinino per resistere alla IOP. Vi sono molte possibili combinazioni di questi fattori che determinano la suscettibilità alla IOP, e non vi è nessuna caratteristica morfologica che abbia la prevalenza sulle altre.

L: Quali sono gli studi che ha in corso?

C: Siamo molto interessati alle dinamiche della IOP e a come gli spikes della IOP causati da ammiccamento, saccadi oculari e riempimento vascolare possono influire sul NO, per cui stiamo iniziando uno studio per verificare quale ruolo giochino nel glaucoma le dinamiche della IOP. Un progressivo rimodellamento ed una escavazione della lamina cribrosa è un aspetto tipico del glaucoma, per cui stiamo anche lavorando per comprendere meglio i meccanismi di rimodellamento della lamina cribrosa e della sclera, con la speranza di sviluppare un trattamento che possa rallentare la progressione del glaucoma. Infine, stiamo lavorando per chiarire la relazione tra biomeccanica del NO e suscettibilità al glaucoma, con l'intento di sviluppare migliori strumenti di screening clinico per identificare pazienti a rischio di glaucoma e definire una target IOP sicura.

L: Durante la sua brillante carriera, quali sono stati i risultati scientifici più rilevanti?

C: Probabilmente il più importante risultati sinora ottenuto è stato il primo, e cioè che aree focali di bassa densità laminare sono verosimilmente più sensibili a subire insulti meccanici, per cui la densità laminare può servire come “bersaglio” per l'imaging clinico riguardo a una suscettibilità focale alla IOP. La seconda cosa che ci ha molto entusiasmato è stata di aver dimostrato che la IOP è estremamente dinamica e cambia continuamente, per cui misurazioni della IOP istantanee non sono una buona valutazione della vera IOP del paziente. Infine, stiamo costruendo l'ipotesi che spikes della IOP svolgano un ruolo nella patogenesi del glaucoma, oltre al valore della IOP media, e la conferma che il glaucoma possa essere correlato con fluttuazioni della IOP potrebbe aprire nuove strade quali la riduzione degli spikes di IOP.

L Grazie, Prof. Crawford

C. Grazie a voi, ho molto apprezzato la vostra bellissima Italia e spero di tornarci al più presto.

COMPARISON OF CLINICAL FEATURES IN HIGHLY MYOPIC EYES WITH AND WITHOUT A DOME-SHAPED MACULA

I-CHIA LIANG, MD, NORIAKI SHIMADA, MD, PHD, YUICHIRO TANAKA, MD, NATSUKO NAGAOKA, MD, MUKA MORIYAMA, MD, PHD, TAKESHI YOSHIDA, MD, PHD, KYOKO OHNO-MATSUI, MD, PHD
OPHTHALMOLOGY 2015;1-10.2015 BY THE AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY

La dome-shaped macula (DSM) fu descritta per la primavolta da Gaucher et al come una protrusione convessa della macula nelle scansioni OCT in occhi miopi elevati [Am J Ophthalmol 2008;145:909-14] (Figura 1). Questa condizione è stata associata a diversi tipi di complicanze maculari quali il distacco di retina (DR) sieroso, la neovascolarizzazione coroideale (CNV) e la retinoschisi. Tuttora però, rimangono alcune incertezze riguardo a questa condizione: la sua incidenza precisa nei miopi elevati è ancora sconosciuta e non è chiaro se le complicanze maculari riportate siano uniche della DSM o siano comuni complicanze della miopia elevata a prescindere dalla presenza di DSM. Lo scopo del presente studio retrospettivo è quello di analizzare la frequenza e le caratteristiche della DSM su un ampio campione di occhi miopi. Inoltre l'incidenza delle complicanze maculari riscontrate è stato messo a confronto fra occhi con e senza DSM. Infine sono state analizzate delle caratteristiche del fundus che potrebbero suggerire la presenza della DSM ancor prima dell'esame OCT. Un totale di 1118 occhi miopi elevati sono quindi stati studiati retrospettivamente tramite scansioni OCT e foto del fundus da febbraio 2012 a novembre 2013. Di questi il 20.1% (225) ha mostrato la presenza della DSM all'esame OCT. Gli occhi con DSM inoltre, sono risultati maggiormente interessati, in maniera statisticamente significativa, da DR sieroso, rispetto agli occhi miopi elevati senza DSM. La retinoschisi foveale invece, è risultata più frequente in occhi miopi elevati senza DSM. Al contrario, la retinoschisi extrafoveale ha mostrato un'incidenza maggiore nei miopi elevati con DSM. La CNV non ha mostrato correlazione con la presenza o meno della DSM, ma solo con l'età dei pazienti. Per quanto riguarda lo studio del fundus oculi, nella ricerca di indizi che possano indirizzare verso la diagnosi di DSM, lo studio mette in risalto la presenza di una cresta orizzontale di colore giallastro che connette la papilla ottica e la fovea, che sarebbe associata, in maniera statisticamente significativa, alla presenza di DSM in occhi miopi elevati (Figura 2). La sua patogenesi non è chiara, ma l'ipotesi è che sia indotta da una forza trasversale che si svilupperebbe fra la papilla ottica e l'apice della DSM. Il riconoscimento di tale caratteristica potrebbe essere di notevole aiuto pratico, soprattutto quando l'OCT non è a portata di mano.



Fig. 1



Fig. 2

INFLUENCE OF GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN ON THE EFFICACY OF RANIBIZUMAB FOR DIABETIC MACULAR EDEMA

A POST HOC ANALYSIS OF THE RIDE/RISE TRIALS

ALOK S. BANSAL, MD, RAHUL N. KHURANA, MD, MARK R. WIELAND, MD, PIN-WEN WANG, PHD,
SHERRI A. VAN EVEREN, PHARM D, LISA TUOMI, PHARM D
OPHTHALMOLOGY 2015; 1-7 2015 BY THE AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY

Sulla base di 2 identici trial clinici prospettici, randomizzati, di fase III (RIDE/RISE), l'uso intravitreale di Ranibizumab è stato approvato dalla "US Food and Drug Administration" per il trattamento dell'edema maculare diabetico (DME). Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che elevati livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c) aumentano il rischio di sviluppare DME. Tuttavia, una volta che il DME si è sviluppato e richiede il trattamento, rimane ancora incerto se il livello di HbA1c possa influenzare la risposta a quest'ultimo. Lo scopo del presente studio è quello di investigare l'importanza della HbA1c sui risultati del trattamento del DME con Ranibizumab. Per lo scopo sono stati presi in esame 483 pazienti degli studi RIDE/RISE e suddivisi in 2 gruppi a seconda del livello di HbA1c all'inizio del trattamento: 195 pazienti con HbA1c baseline <7% e 288 pazienti con HbA1c baseline >7%. Ogni paziente ricevette mensili iniezioni intravitreali di Ranibizumab 0.3%, Ranibizumab 0.5% o placebo per i primi 24 mesi. I pazienti che ricevettero iniezioni di farmaco, continuarono la somministrazione mensile fino a 36 mesi, mentre coloro che ricevettero il placebo, fecero uno switch a Ranibizumab 0.5 mg dal 25esimo mese fino al 36esimo. La HbA1c fu calcolata al baseline e al mese 6,12, 18, 24 e 36. Fra i 2 gruppi di pazienti nessuna differenza statisticamente significativa fu dimostrata in termini di miglioramento di acuità visiva, riduzione dello spessore foveale e miglioramento del "Diabetic Retinopathy Severity Score" (DR severity score). Studi precedenti che hanno valutato la relazione fra la HbA1c e la risposta al trattamento del DME variano enormemente nella metodologia e nei risultati. Warid Al-Laftah et al hanno suggerito che uno scarso controllo glicemico possa comportare peggiori risultati visivi [Saudi J Ophthalmol 2010;24:133-8]. Al contrario, Macky e Mahgoub non rilevano alcuna correlazione fra HbA1c e acuità visiva e spessore foveale finali, in accordo con il presente studio [Eur J Ophthalmol 2013;23:94-100]. Lo studio in esame dimostra quindi un miglioramento di acuità visiva, spessore foveale e DR severity score indipendente dal valore di HbA1c. Questo indicatore, comunque, rimane un importantissimo marker di compenso glicometabolico sistemico per il diabete mellito.

RETINAL VEIN OCCLUSION AND THE RISK OF STROKE DEVELOPMENT A 9-YEAR NATIONWIDE POPULATION-BASED STUDY

TYLER HYUNGTAEK RIM, MD, MBA, DONG WOOK KIM, PHD, JOHN SEUNGSOO HAN, MD, EUN JEE CHUNG, MD, PHD

La vascolarizzazione retinica, come è noto, costituisce una condizione unica per il fatto di essere esplorabile in maniera non invasiva attraverso varie tecniche oftalmoscopiche. Numerosi studi, in letteratura, si sono occupati dell'associazione fra l'occlusione venosa retinica (RVO) e l'ictus cerebrale, con risultati per lo più inconsistenti. Recentemente un ampio studio americano ha evidenziato un rischio doppio di sviluppare accidenti cerebrovascolari fra i pazienti affetti da RVO rispetto alla popolazione generale [Christoffersen N, Gade E, Knudsen L, et al. Mortality in patients with branch retinal vein occlusion. Ophthalmology 2007; 114:1186-9]. Al contrario, un altro recente ed ampio studio Taiwanese ha escluso alcuna associazione fra la RVO e l'ictus. Il presente lavoro, come i due appena menzionati, valuta la possibile associazione fra RVO e ictus cerebrale, in uno studio longitudinale di 9 anni. A tale scopo, un gruppo di 1031 pazienti affetti da RVO sono stati messi a confronto con un gruppo di controllo di 5074 soggetti. I risultati hanno mostrato un rischio di sviluppare ictus maggiore fra i pazienti con RVO rispetto al controllo, con una differenza fra i 2 gruppi statisticamente significativa. Inoltre, fra i due tipi di ictus, ischemico ed emorragico, il primo è risultato associato alla RVO in maniera statisticamente significativa, al contrario del secondo. Questo dato potrebbe essere dovuto ad una similitudine patogenetica nella formazione del trombo nella RVO e nell'ictus ischemico, ma necessita di ulteriori studi per una sua conferma. Nel presente studio inoltre la RVO si è dimostrata più strettamente correlata all'ictus del giovane adulto rispetto al paziente anziano. Se ne deduce quindi che una RVO potrebbe essere, nel giovane adulto, il primo campanello d'allarme per un futuro accidente cerebrovascolare.

[segue da pag. 25]

Dalla normalità alla disperazione... e per fortuna alla gioia di **tornare infine a vedere!**

di Odile Correnti, Antonio Marino, Lorenzo Rapisarda, Antonio Rapisarda

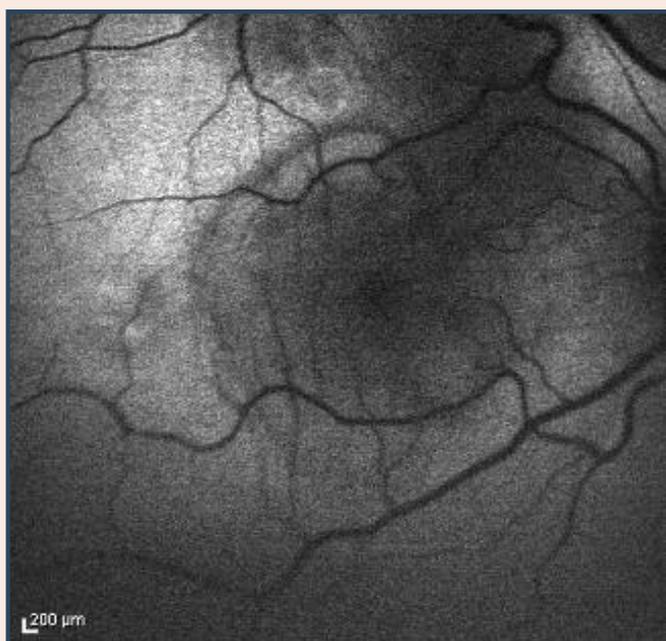


Fig. 1a - Autofluorescenza OD il primo giorno di ricovero

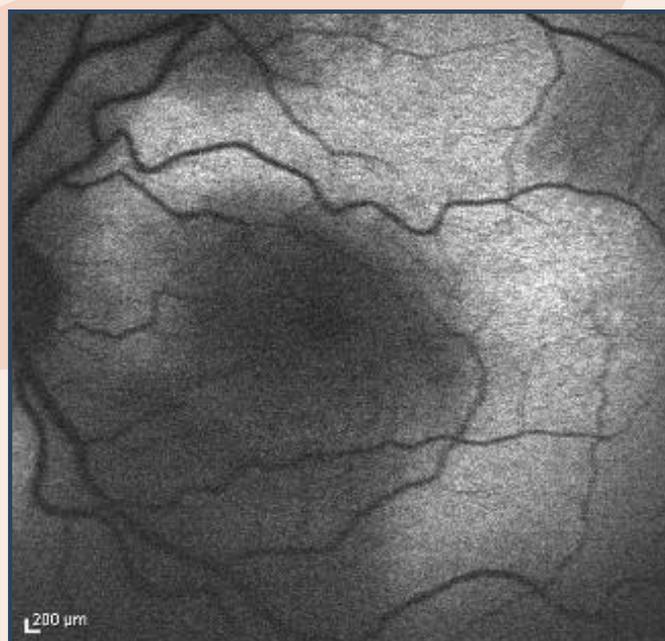


Fig. 1b - Immagine ad Infrarossi OD il primo giorno di ricovero

P. E., paziente di anni 41, di sesso femminile, di razza caucasica, scura di carnagione, in perfetto stato di salute generale, si presenta alla nostra osservazione nel marzo 2015, per repentino calo visivo in occhio sinistro da 3 giorni e in occhio destro dal medesimo giorno.

La paziente proviene dal pronto soccorso con diagnosi di uveite posteriore e non riferisce alcuna notizia anamnestica degna di nota: non episodi influenzali, non virosi,

non viaggi all'estero. All'ingresso presenta un visus pari a 1/20 in OO. Il tono è di 12 mmHg in OD e 13 mmHg in OS. All'esame obiettivo in OO il segmento anteriore si presenta nella norma, mentre all'esame del fondo oculare si evince un massivo edema al polo posteriore con coinvolgimento della papilla e piccoli essudati perimaculari e lungo il decorso dei vasi (Fig. 1a, 1b, 1c, 1d). Come da protocollo, lo stesso giorno del ricovero si indaga ad ampio spettro e la paziente viene sottoposta,



Fig. 1c - Autofluorescenza OS il primo giorno di ricovero

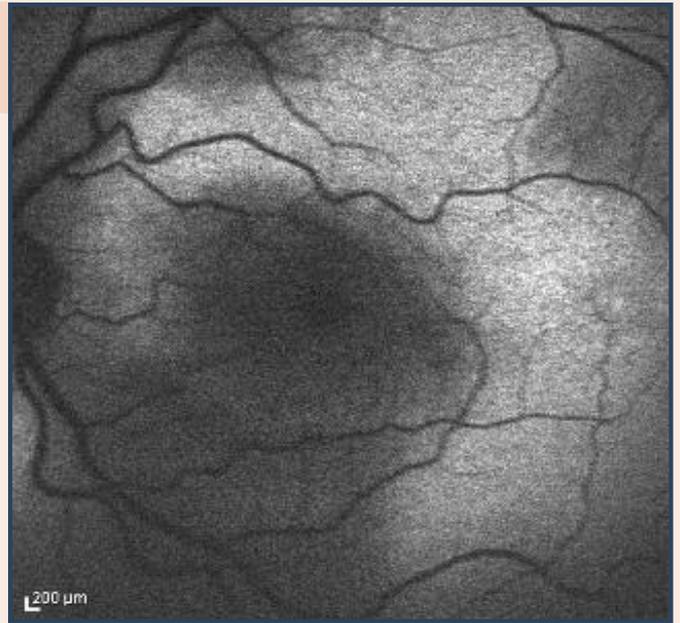


Fig. 1d - Immagine ad Infrarossi OS il primo giorno di ricovero

oltre agli esami ematochimici di routine, ad una completa valutazione dal punto di vista immunologico ed infettivologico:

- emocromo con formula, coagulazione, funzionalità epatica e renale, esame delle urine, elettroforesi sierica, titolo antistreptolisinico (TAS);
- indici di flogosi aspecifici: Velocità di Eritrosedimentazione (VES), Proteina C reattiva (PCR), Alfa-1 Glicoproteina acida;
- esami per malattie reumatiche: Fattore Reumatoide (FR), Anticorpi antinucleo (ANA), anti DNA nativo e verso gli antigeni nucleari estraibili (ENA), anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), anti-mitocondrio (AMA) e anti muscolo liscio (ASMA), crioglobuline sieriche, frazioni del complemento C3 e C4, dosaggio Immunoglobuline, enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), lisozima sierico (LZM);
- esami per malattie infettive: determinazione dell'immunità anticorpale nei confronti dei virus del gruppo TORCH (Toxoplasma, Rosolia, Citomegalovirus Herpes Simplex, Zoster, Epstein-Barr), dell'HIV, dell'Epatite B e C, del Tifo O e H, del Paratifo A e B, il Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), il Rapid Plasma Reagin (RPR), il Fluorescent Treponemal Antibody Adsorbed (FTA-ABS), il Treponema Pallidum Haemagglutination Assay (TPHA) per la sifilide, la sierodiagnosi Weil-Felix, il test di Mantoux e il Quantiferon per la tubercolosi;
- esami di funzionalità tiroidea: HTSH, FT3, FT4, AAT (antitireoglobulina) e ATPO (anti tireoperossidasi);

- f) markers tumorali: Alfafetoproteina, Ca 125, Ca 15.3, Ca 19.9.

Con estrema difficoltà, e con pessima qualità delle immagini, data la scarsissima fissazione in OO, si esegue l'OCT che mostra, più che un edema maculare, un vero e proprio distacco di retina essudativo al polo posteriore (Fig. 2a, 2b)

Si richiede altresì la TAC orbite – encefalo, espletata in urgenza in condizioni basali, che risulta negativa.

Nell'arco della giornata il risultato degli esami ematochimici mostra:

- VES 23 mm
- TOXO IgG 66.5 UI/ml
- TOXO IgM POSITIVO
- HERPES ½ IgG POSITIVO
- HERPES ½ IgM GRAY-ZONE

Tutti gli altri parametri risultano fortunatamente nella norma.

DOMANDE AI LETTORI

- Quali indagini sarebbero opportune a vostro parere?
- Quali consulenze richiedereste?
- Che tipo di terapia impostereste?
- E soprattutto, in assenza di un quadro clinicamente indicativo di toxoplasmosi e in assenza di altro corredo sintomatologico sistemico, iniziereste terapia specifica, dati gli eventuali effetti collaterali della stessa?

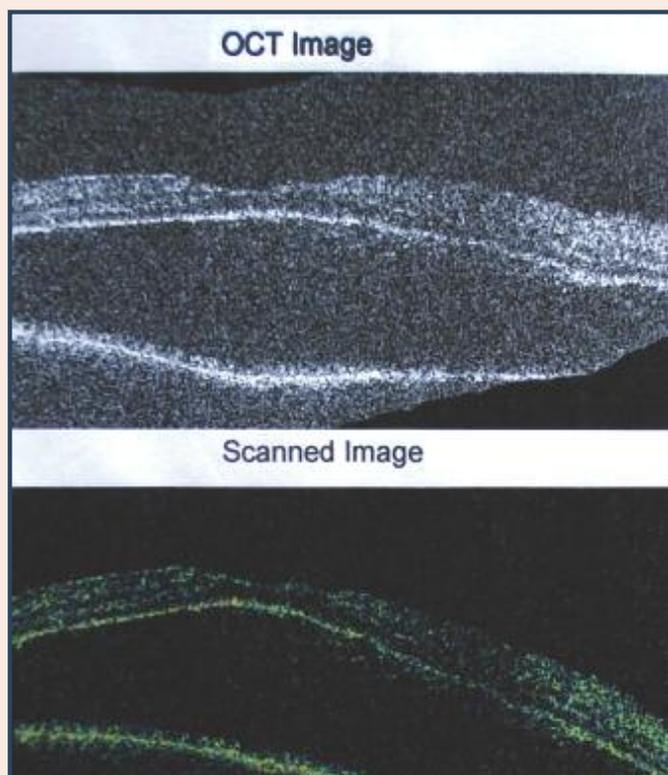


Fig. 2a - OCT OD eseguito il primo giorno di ricovero

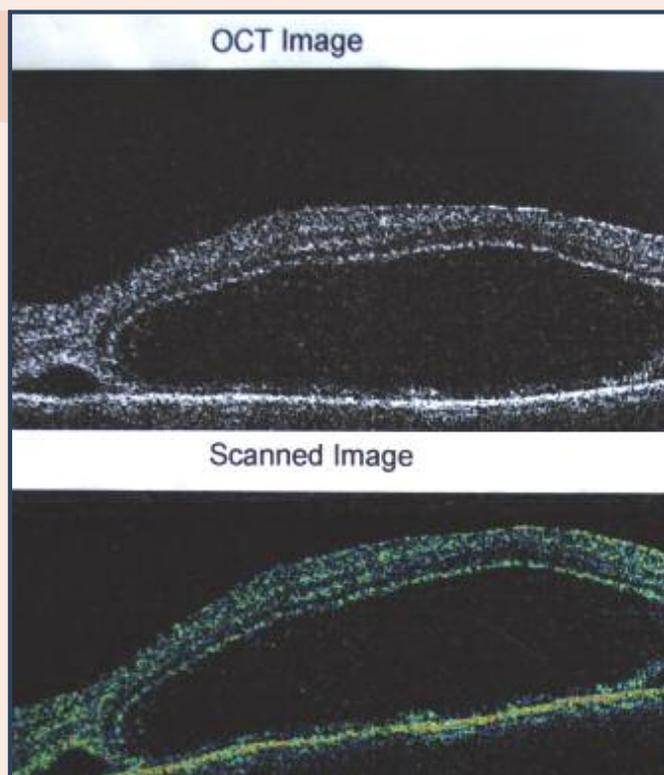


Fig. 2b - OCT OS eseguito il primo giorno di ricovero

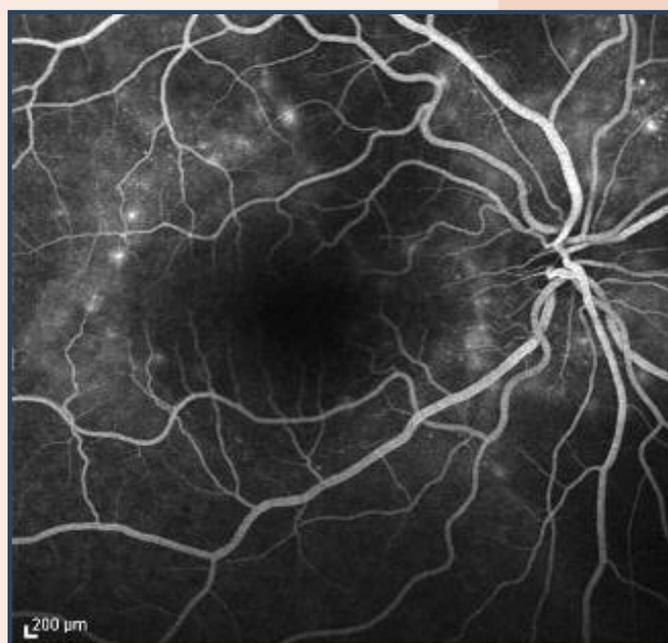


Fig. 3a - FAG OD eseguita in seconda giornata

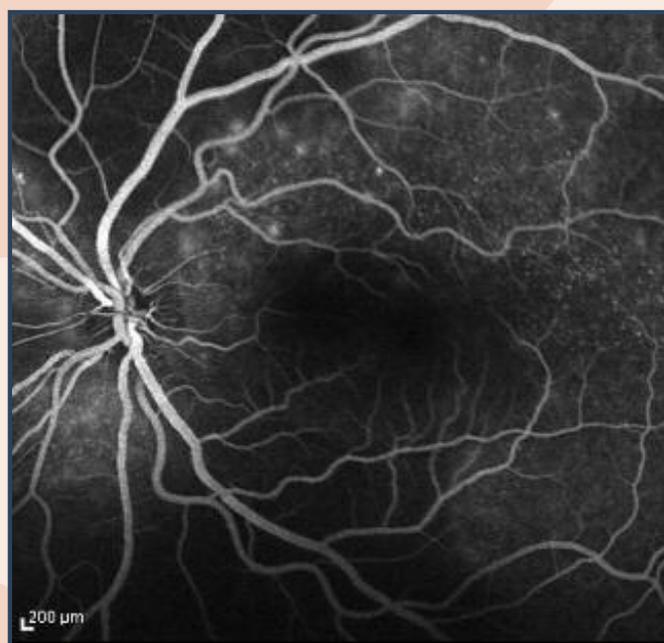


Fig. 3b - FAG OS eseguita in seconda giornata

Nell'attesa dei risultati, nella stessa mattinata del ricovero la terapia da noi impostata prevede bolo di Solu-medrol 1 gr/die e Rocefin 1 gr/die; una volta ottenuti, nell'arco della giornata, i risultati del prelievo, si richiede consulenza infettivologica che viene espletata in seconda giornata e che prevede ovviamente anche l'esecuzione del test HIV.

I colleghi infettivologi impostano la seguente terapia:

- TALAVIR 1000 mgr x3 x 7 giorni
- PIRIMETAMINA cpr da 25 mgr: 100 mgr (quattro cpr) in unica somministrazione per il primo giorno e a seguire 25 mgr /die per 29 giorni
- SULFADIAZINA cpr o bustine da 1 gr: 1 gr 4 volte/die per 1 mese.

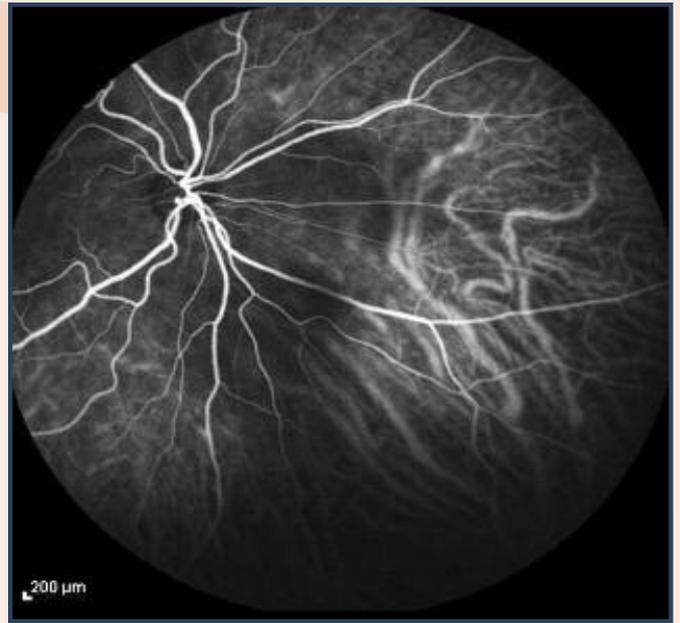
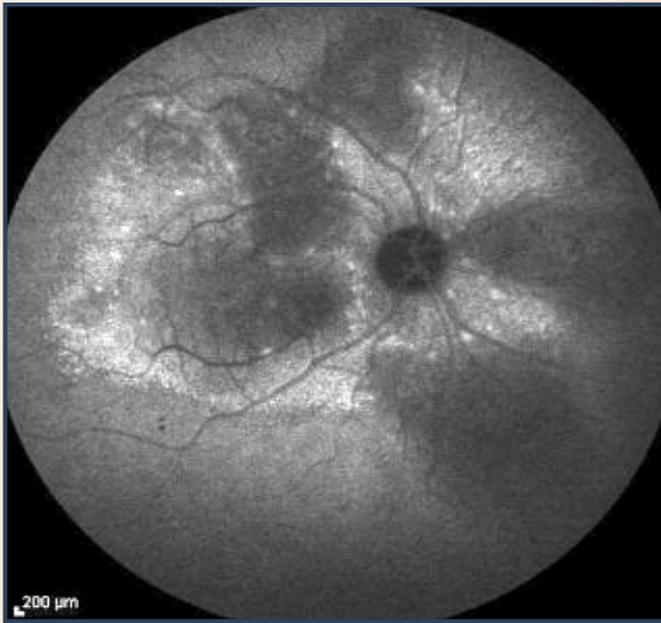


Fig. 4a, 4b - ICG OD eseguita in seconda giornata

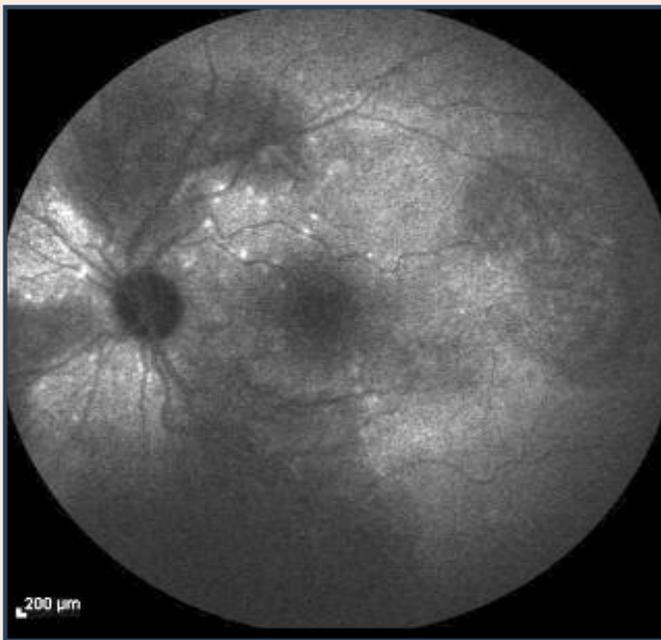


Fig. 4c, 4d - ICG OS eseguita in seconda giornata

- ACIDO FOLICO-LEDERFOLIN (1 cpr al di e bere un bicchiere di acqua con mezzo cucchiaino di bicarbonato ogni giorno).

Raccomandano di controllare con frequenza la crasi ematica, la funzionalità epatica e renale, dati i probabili effetti collaterali della terapia.

Dal secondo giorno di ricovero, iniziando la terapia specifica, viene sospeso il Rocefin, mentre il Solumedrol è praticato ad un dosaggio ridotto di 500mgr/die.

Il risultato del test HIV risulta negativo.

In seconda giornata viene eseguita la fluorangiografia che evidenzia nelle fasi precoci un lento riempimento del letto capillare, la presenza al polo posteriore di spot ipofluorescenti da essudati perimaculari nelle fasi iniziali e iperfluorescenti nelle fasi tardive, una distrofia a chiazze dell'epitelio pigmentato e nei tempi tardivi leakage dalla papilla (Fig. 3a, 3b).

Si esegue anche l'esame ICG che conferma l'ipofluorescenza delle lesioni evidenziate (Fig. 4a, 4b, 4c, 4d).

In terza giornata si indaga con ulteriori approfondimenti radiologici: RX torace, spalla destra e sinistra, bacino e an-

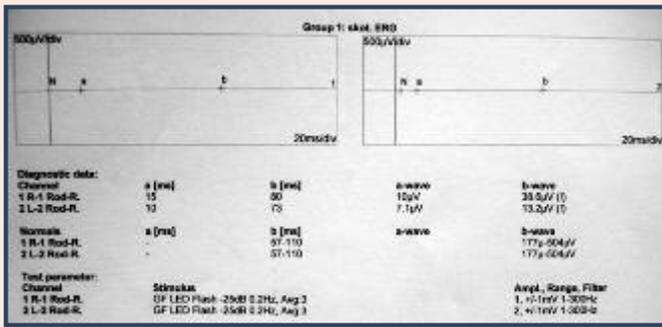


Fig 5a - ERG scotopico OO

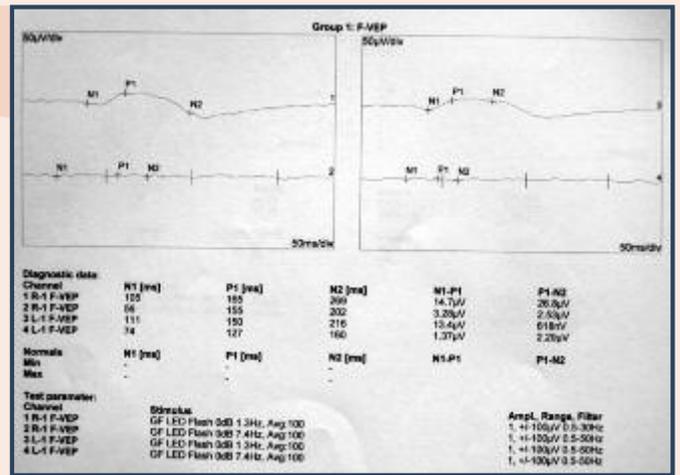


Fig 6a - PEV da Flash OO

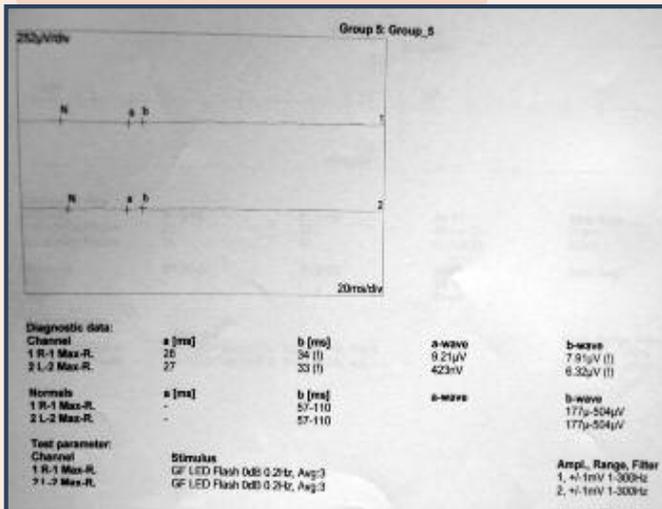


Fig 5b - ERG massimale OO

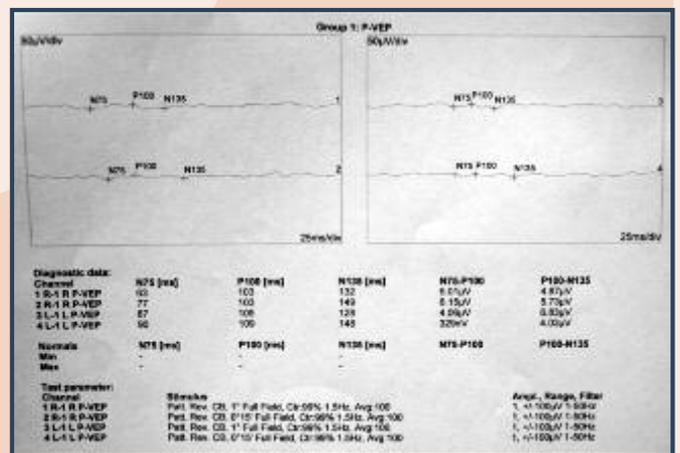


Fig 6b - PEV da pattern OO

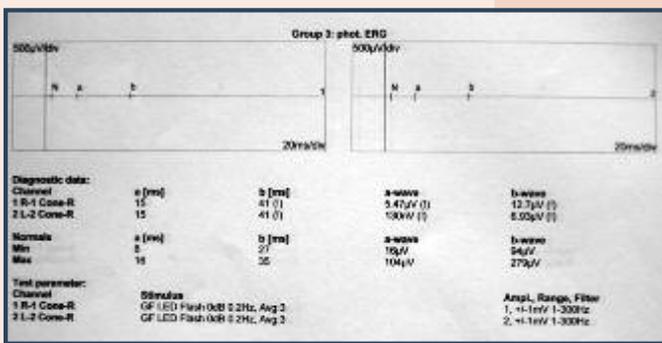


Fig 5c - ERG fotopico OO

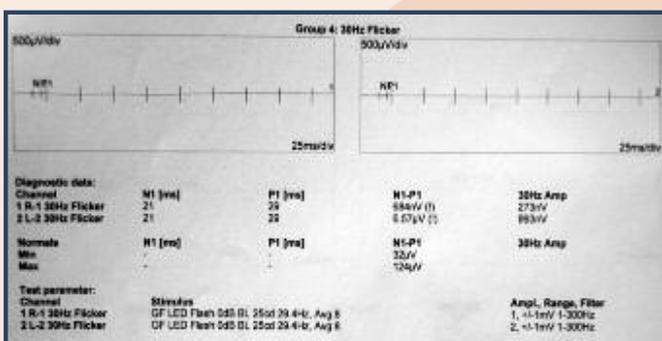


Fig 5d - ERG da Flicker OO

che, che però non evidenziano alcunché di patologico. Si richiede prenotazione dell'esame HLA I –II classe presso il Centro Trasfusionale dell'Azienda, che sarà espletato esattamente in sesta giornata di ricovero.

Agli esami elettrofunkzionali, eseguiti in quarta giornata, si evince una assenza di risposta in OO all'ERG scotopico, massimale, fotopico e Flicker (Fig. 5a, 5b, 5c e 5d). I Potenziali evocati da Flash si presentano in OO alterati per latenza aumentata e ampiezza ridotta con stimolo 7.4 Hz (Fig. 6a) e i PEV da pattern risultano di ampiezza ridotta in OO (Fig. 6b).

Ad una settimana dal ricovero il visus si mantiene invariato e non si nota alcun miglioramento del quadro clinico.

L'esame OCT non mostra variazioni: al decimo giorno di ricovero il visus in OO si riduce ulteriormente a motu manus e l'obiettività rimane sostanzialmente immo-

dicata. A giorni alterni si monitorano la crasi ematica e la funzionalità epatica e renale, che si mantengono per for-

tuna costantemente nella norma.

La terapia steroidea viene gradatamente ridotta.

Agli esami ematochimici di controllo in decima giornata, alla sospensione della terapia antivirale e con terapia specifica per toxoplasmosi ancora in atto, i valori risultano:

- VES 25 mm
- TOXO IgG 71.3 UI/ml
- TOXO IgM POSITIVO
- HERPES ½ IgG POSITIVO
- HERPES ½ IgM GRAY-ZONE

DOMANDE AI LETTORI

- *Quale diagnosi formulereste?*
- *Cosa fareste a questo punto, in assenza di miglioramento clinico?*
- *Valutereste una terapia intravitreale?*
- *Dimettereste la paziente? E se sì, con quale terapia?*
- *In assenza di negativizzazione delle IgM, ha avuto senso praticare la seguente terapia?*
- *Ha senso una terapia che si avvalga anche di neuroprotettori?*
- *Quanto peso pensate possa avere lo stato emotivo della paziente?*

La nostra giovane donna si presenta man mano in sempre più evidente stato di prostrazione e depressione, ed altrettanto lo è la madre della stessa, per cui ci risulta estremamente difficoltoso confrontarci con entrambe, esporre la nostra ipotesi diagnostica e affrontare la eventuale dimissione della paziente.

La diagnosi verso cui ci orientiamo è quella di epitelio-patia a placche posteriore multifocale acuta (E.P.P.M.A), rara malattia idiopatica, caratterizzata dalla compromissione della visione centrale in un occhio ma, nel giro di breve tempo, anche dell'occhio adelfo, con una prognosi incerta, dal momento che in alcuni casi la malattia si risolve mentre in altri compromette definitivamente l'acuità visiva.

Il 50% dei pazienti presenta una malattia prodromica simil influenzale che può essere associata ad eritema nodoso. L'epitelio pigmentato rappresenta la sede iniziale delle lesioni che consistono in placche retiniche, tondeggianti, a contorni sfumati, di colorito bianco giallastro situate in sede retro equatoriale e al polo posteriore. In alcuni casi si associa edema papillare e distacco retinico sieroso.

Nella maggioranza dei casi le placche e la vitreite regrediscono in poche settimane e l'acuità visiva ritorna alla normalità ma, in altri casi, sebbene non si verificano recidive, il visus resta compromesso.

Non esiste ad oggi una terapia efficace per questa patologia.

Sulla base di questo indirizzo diagnostico, e non ritenendo opportuna l'esecuzione di eventuale terapia intravitreale, la decisione di dimettere la paziente ha pertanto rappresentato per la nostra équipe un momento di notevole criticità, confrontandoci con la disperazione di questa giovane donna (e dei familiari) che non si rassegnava e non accettava certamente l'idea di poter rimanere cieca.

Si ritiene opportuno continuare solo la terapia specifica per la toxoplasmosi e la paziente viene dimessa.

Al primo controllo effettuato a 5 giorni la giovane si presenta ancor più agitata, accusa cefalea intensa, debolezza muscolare, particolare sensibilità al contatto della cute e dei capelli, dolenzia bulbare importante, un ulteriore peggioramento del visus e un quadro clinico totalmente stravolgente: il visus in OD è pari a percezione luce e in OS è pari a percezione luce incerta.

All'esame obiettivo compaiono precipitati cheratici nei settori inferiori e sinechie irido lenticolari, in OD ore 1-2 e in OS ore 6-7-8, depositi di pigmento sulla cristalloide anteriore e all'esame del fundus con spiacevole sorpresa si osserva un distacco di retina bolloso, essudativo, che coinvolge prevalentemente i settori inferiori, con congestione coroideale e un edema papillare (Fig. 7a, 7b, 7c, 7d).

Il tono è 16 mmHg in OO.

Nella stessa giornata del controllo ci perviene il risultato del prelievo eseguito presso il centro trasfusionale per la tipizzazione HLA I-II classe.

Degli antigeni tipizzati i risultati sono:

- HLA-A 2-3
- HLA-B 7
- HLA-Cw 7

Solo quest'ultimo assetto HLA Cw7 predispone ad una diatesi psoriasica.

Ricoveriamo nuovamente la giovane e richiediamo pertanto la consulenza immunologica che ci consiglia, pur in assenza di indici HLA tipicamente indicativi per qualche patologia specifica, di praticare bolo di steroide (Solumedrol 1 gr) per 3 giorni.

Eseguiamo anche la RMN orbite ed encefalo che non evidenzia alterazioni di segnale a carico delle strutture esaminate se non la presenza di distacchi retinici bilaterali.

In quarta giornata si inizia a scalare la terapia steroidea, i distacchi di retina si presentano leggermente ridotti ma il visus si mantiene pari a percezione luce incerta. L'OCT risulta ineseguibile per assenza di fissazione della paziente.

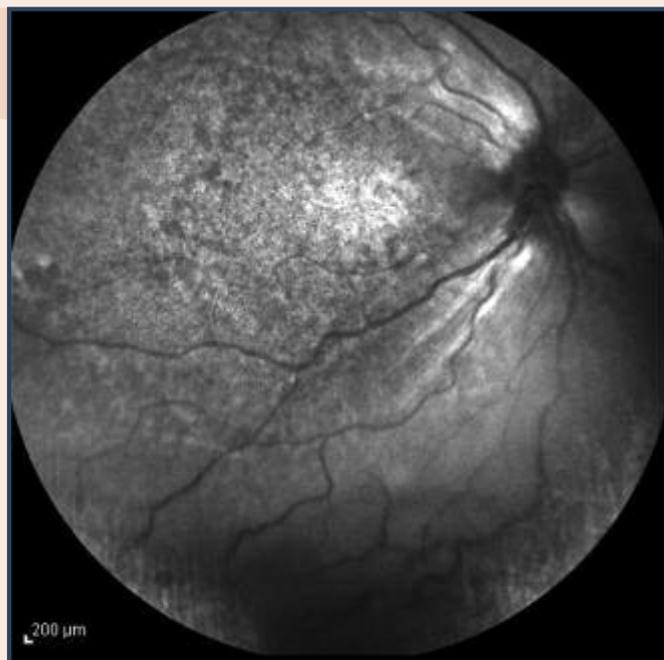
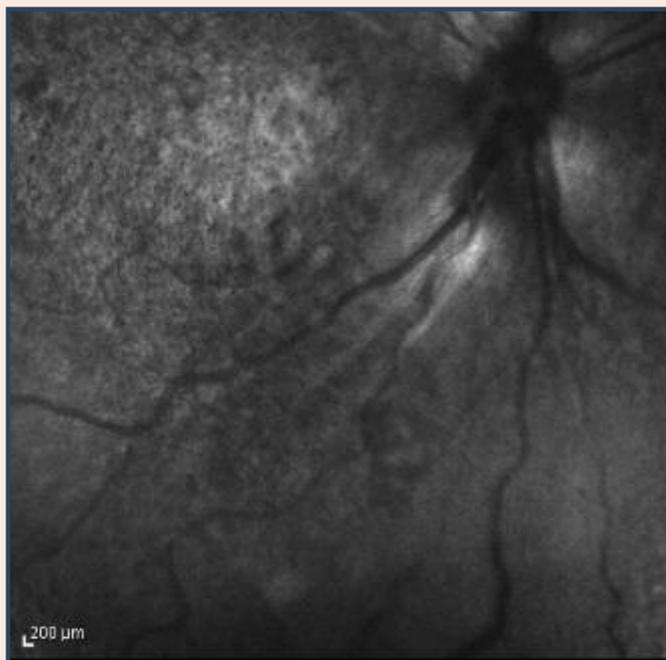


Fig. 7a, 7b - Immagini ad infrarossi OD polo posteriore e settore inferiore

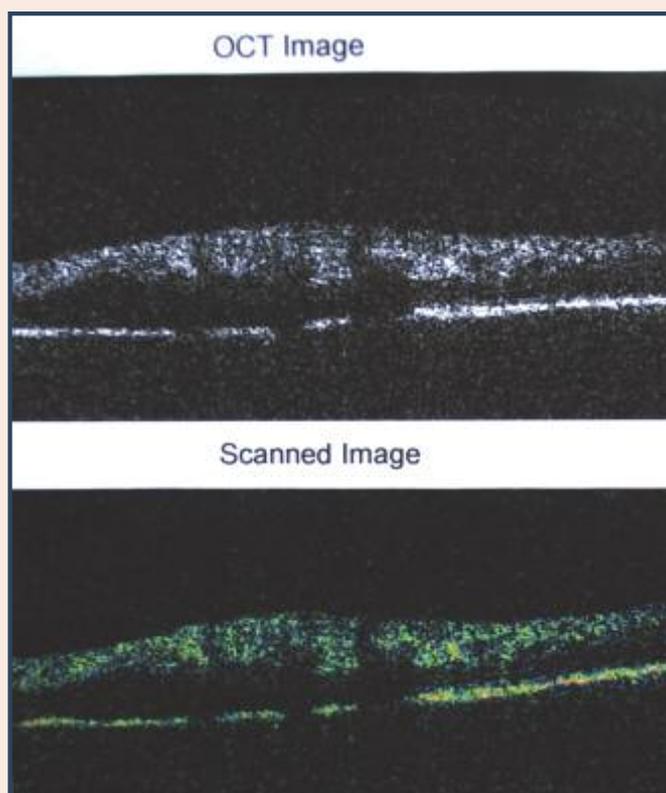


Fig. 8a - OCT OD eseguito al quinto giorno di terapia immunosoppressiva

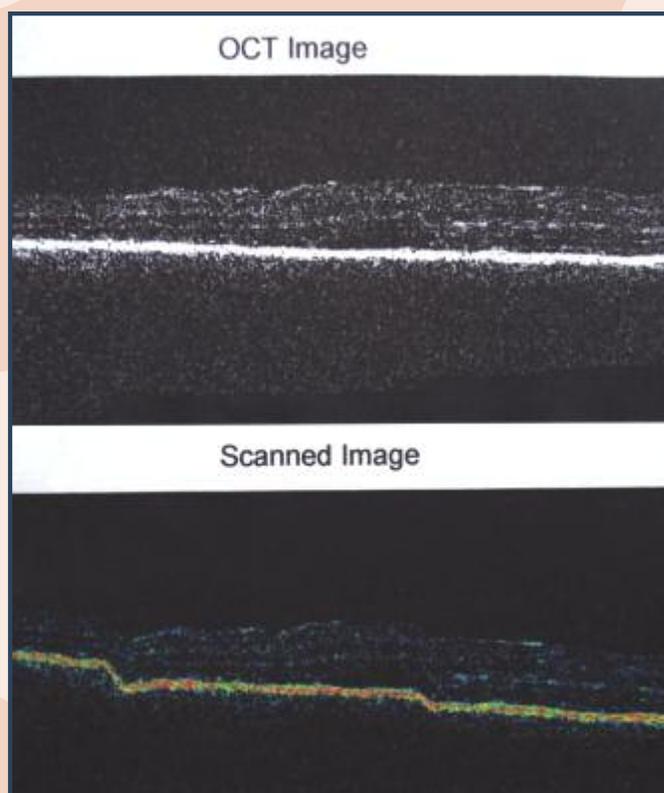


Fig. 8b - OCT OS eseguito al quinto giorno di terapia immunosoppressiva

Pratichiamo altresì soluzioni ipertoniche ev (Mannitolo 500 cc) per 3 giorni, per ridurre ulteriormente l'essudazione retinica, ma senza sostanziale miglioramento. La terapia steroidea si protrae per ulteriori cinque giorni ma in assenza di un evidente miglioramento del quadro

clinico si decide, in accordo con i colleghi immunologi, di iniziare terapia immunosoppressiva (Sandimmun cpr 50 mgr x 2), sotto stretto monitoraggio della funzionalità epatica e renale.

A due giorni dall'inizio della terapia immunosoppressiva

(associata sempre alla terapia steroidea) il visus sale a motu manus; dopo ulteriori tre giorni sale a conta le dita a 20 cm.

Riusciamo ad eseguire l'esame OCT ove si nota una notevole riduzione dell'edema maculare, nonostante la pessima qualità delle immagini ottenute (Fig. 8a, 8b). La paziente riferisce anche una ipoacusia, che però viene esclusa dall'esecuzione di esame audiometrico che rivela una normoacusia bilaterale.

Il quadro clinico della paziente ci orienta a questo punto verso altra ipotesi diagnostica: la sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).¹⁻²

Si tratta di una malattia sistemica, ad etiopatogenesi sconosciuta, caratterizzata da un'uveite granulomatosa diffusa bilaterale associata in genere a vitiligine, poliosi, canizie, alopecia, ipoacusia percettiva e interessamento meningeale.

Questa sindrome spesso colpisce soggetti molto pigmentati ed è particolarmente frequente nella popolazione asiatica, negli indiani asiatici e negli indiani americani. L'età di insorgenza è solitamente intorno a 30-40 anni e le donne sono colpite molto di più rispetto agli uomini. L'etiologia della sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada non è chiara, anche se la componente genetica ha sicuramente importanza in quanto l'associazione con gli antigeni HLA di II classe, specialmente HLA-DR4 e HLA DRW 53, supporta l'ipotesi di un meccanismo autoimmune diretto contro i melanociti coroideali.³⁻⁶ L'incidenza stimata è all'incirca 1/400.000 casi l'anno.

L'inizio acuto spesso conseguente ad un episodio simil-influenzale ed il carattere autolimitante della malattia fanno pensare ad un'etiologia infettiva, specie virale, tuttora purtroppo non dimostrata, ed una patogenesi autoimmune per sensibilizzazione verso autoantigeni di superficie dei melanociti, mielinici ed uveo-retinici.

La malattia può essere suddivisa in quattro fasi cliniche. La prima fase è la fase prodromica ed è caratterizzata da sintomi aspecifici come la febbre, la cefalea, la nausea e le vertigini, e successivamente da sintomi neurologici, come la debolezza muscolare, l'aumento della sensibilità al contatto dei capelli e della cute, l'emiparesi, l'emiplegia, la disartria e il dolore alle orbite.

La seconda è la fase oculare, in cui l'interessamento oculare è sempre bilaterale e sono peculiari l'improvvisa riduzione dell'acuità visiva, la riduzione del campo visivo, le metamorfopsie, le miodesopsie e l'alterazione nella visione dei colori. Tale sintomatologia è determinata da un'uveopapillite associata a focolai multipli di coroidite cui segue un'essudazione sottoretinica così estesa da provocare un distacco essudativo. Si verifica inizialmente

un sollevamento della retina neurale con piccole pieghe che si irradiano dalla macula ma nei casi più gravi i distacchi diventano bollosi.

Nella fase acuta, ma più frequentemente nelle fasi successive, di convalescenza e in quella cronica, si può osservare anche un interessamento del segmento anteriore caratterizzato da un'uveite anteriore che può essere sia di tipo "granulomatosa" che "non granulomatosa" con imponente essudazione cellulare nell'umore, sinechie posteriori e glaucoma secondario.

Dopo 2 o 3 mesi di attività, la flogosi uveale inizia a regredire e compaiono i segni di depigmentazione oculare e cutanea (fase di convalescenza), la poliosi alle sopracciglia, alle ciglia (in alcuni casi ai capelli e ai peli del corpo), la caduta dei capelli e la vitiligine (di solito perilimbare).

Il distacco retinico sieroso si risolve, a volte spontaneamente, lasciando caratteristiche alterazioni corioretiniche cicatriziali. Il fondo oculare assume un aspetto definito "a tramonto rosseggiante", pezzato, con cicatrici corioretiniche multiple a focolaio, in parte atrofiche e in parte molto pigmentate, più numerose in media periferia ed interessanti soprattutto la coriocapillare e l'epitelio pigmentato retinico, con frequente progressiva depigmentazione del fondo oculare.

Nelle prime fasi della malattia, la fluorangiografia mostra numerose aree iperfluorescenti localizzate a livello dell'epitelio pigmentato retinico, che hanno tendenza ad un graduale allargamento e l'iperfluorescenza della papilla ottica. La fluoresceina filtra attraverso lo strato dell'EP e si accumula nello spazio sottoretinico.

Nella fase cronica si evidenziano numerose aree di iperfluorescenza dovute ai difetti dell'EPR. L'angiografia al verde di indocianina permette di definire più accuratamente tutti i focolai di flogosi coroideale, di evidenziare gli eventuali neovasi coroideali e di monitorizzare quindi la risposta alla terapia. Conseguenza della papillite è solitamente un pallore del disco ottico, per alterazione degenerativa delle fibre nervose.

Come complicanze tardive si possono manifestare neovascolarizzazione sottoretinica e anastomosi retino-coroideali, glaucoma e cataratta. Specialmente in casi di terapia inadeguata, si giunge alla fase cronicorecidiante caratterizzata dalla comparsa di flogosi anteriori aspecifiche non associate ad altra sintomatologia sistemica. Il carattere autolimitante della malattia rende comunque la prognosi visiva relativamente soddisfacente tanto che circa il 70% dei pazienti conserva infatti un'acuità visiva superiore ai 6/10.

Il trattamento dell'uveite consiste in terapia steroidea sistemica a dosaggi elevati, che deve essere instaurata



Fig 9a - Immagine ad Infrarossi OD dopo 1 mese di terapia



Fig 9b - Immagine ad Infrarossi OS dopo 1 mese di terapia

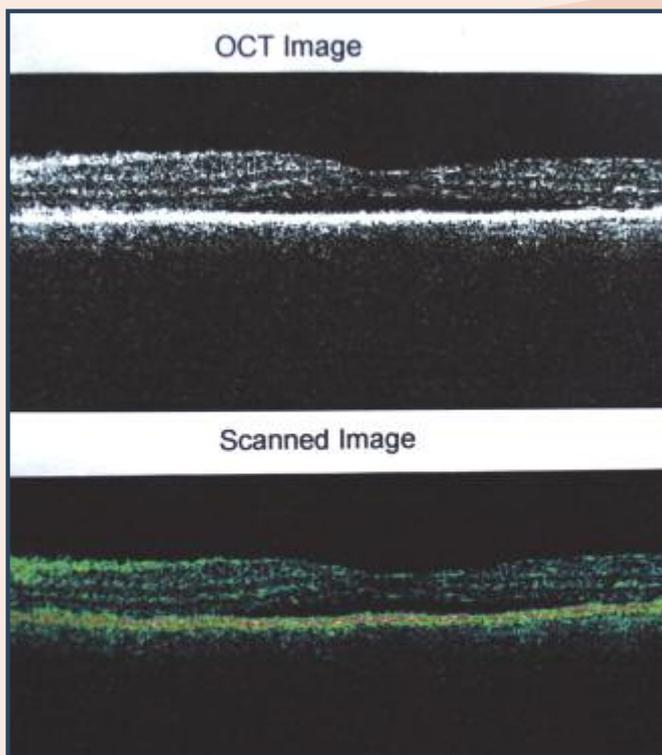


Fig. 10a - OCT OD eseguito dopo 1 mese di terapia

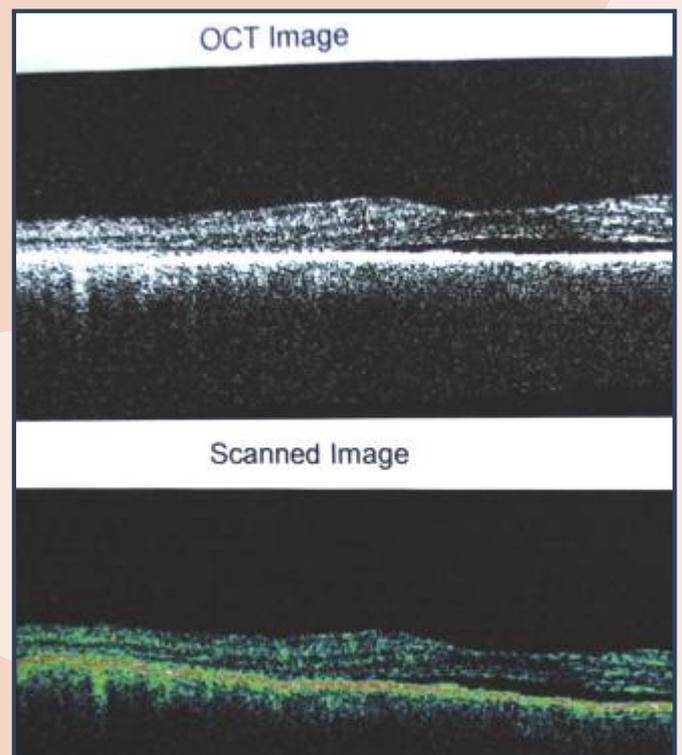


Fig. 10b - OCT OS eseguito dopo 1 mese di terapia

precocemente e prolungata nel tempo, a dosi gradatamente ridotte (generalmente per più di 6 mesi). In presenza di marcata flogosi anteriore deve essere somministrata anche una terapia steroidea per via topica, insieme a cicloplegici, mentre in presenza di un distacco di retina essudativo è utile l'associazione con soluzioni

ipertoniche per via endovenosa. L'uveite posteriore risponde alla terapia steroidea solitamente ancor prima della flogosi anteriore. Il distacco di retina essudativo si risolve anche spontaneamente, ed è quindi assolutamente da evitare qualsiasi procedura chirurgica di drenaggio del liquido sottoretinico.



Fig. 11 a - Immagine ad Infrarossi OD dopo 2 mesi di terapia

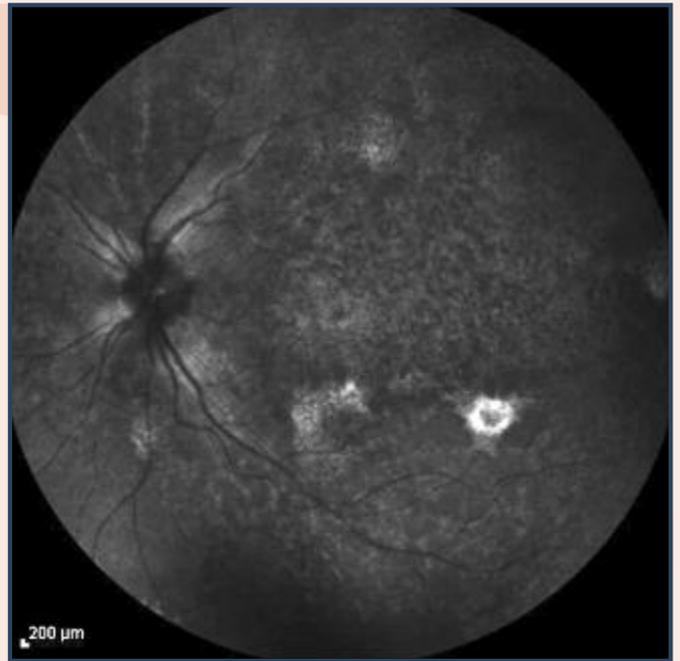


Fig. 11b - Immagine ad Infrarossi OS dopo 2 mesi di terapia

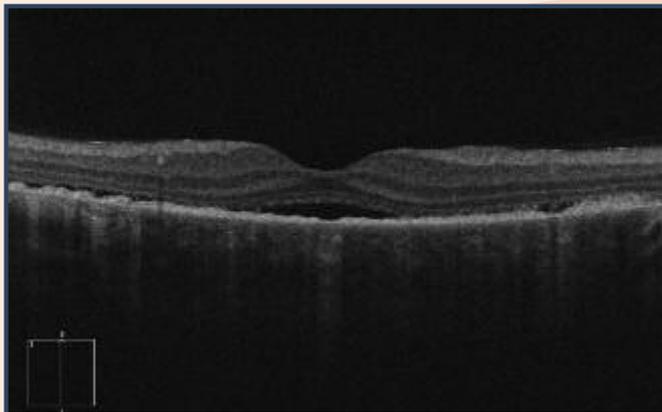


Fig. 12a - OCT OD eseguito dopo 2 mesi di terapia

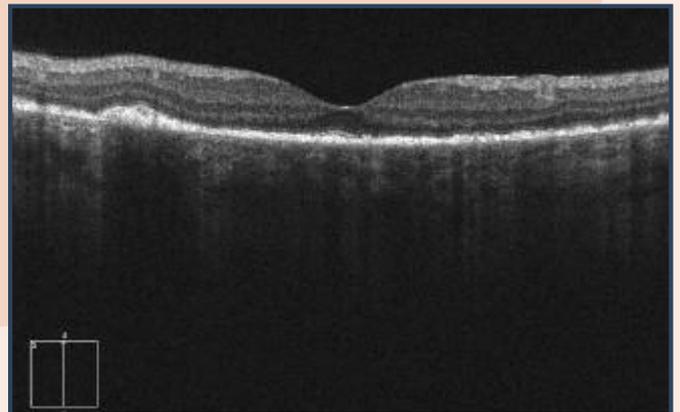


Fig. 12b - OCT OS eseguito dopo 2 mesi di terapia

Un'adeguata e tempestiva terapia steroidea condiziona decisamente la progressione e la durata della malattia con conseguente miglior prognosi visiva. Le forme più gravi della malattia o quelle resistenti alla terapia steroidea possono richiedere il ricorso a farmaci immunosoppressori.⁷

La diagnosi della malattia è essenzialmente clinica. L'esame del liquido cerebrospinale evidenzia pleiocitosi, che conferma la diagnosi, che dunque richiede un approccio multidisciplinare comprendente dermatologi, oculisti e neurologi. La maggior parte delle cellule sono linfociti; il livello delle proteine del liquor è elevato in circa la metà dei pazienti.⁸⁻⁹

Nel caso specifico, la diagnosi differenziale tra la sindrome di VKH e la diagnosi che avevamo precedentemente

formulato cioè l'epiteliopatia pigmentaria posteriore acuta a placche multiple (caratterizzate entrambe da multiple lesioni bianco giallastre a placca a livello dell'EPR) consiste principalmente nell'assenza di cellule in camera anteriore o nel vitreo nella EPPMA.

La paziente viene dimessa con la terapia immunosoppressiva in atto, terapia steroidea (deltacortene 25 mgr cpr x 3) che progressivamente sarà scalata e neuroprotettori.

A 15 giorni dall'inizio della terapia il visus in OD sale a 1/10 e in OS a 2/10.

Al fundus si osserva ancora edema della papilla in OO e distacco retinico essudativo specialmente nei settori inferiori.

A 1 mese il visus è pari a 4/10 naturali in OD, che con

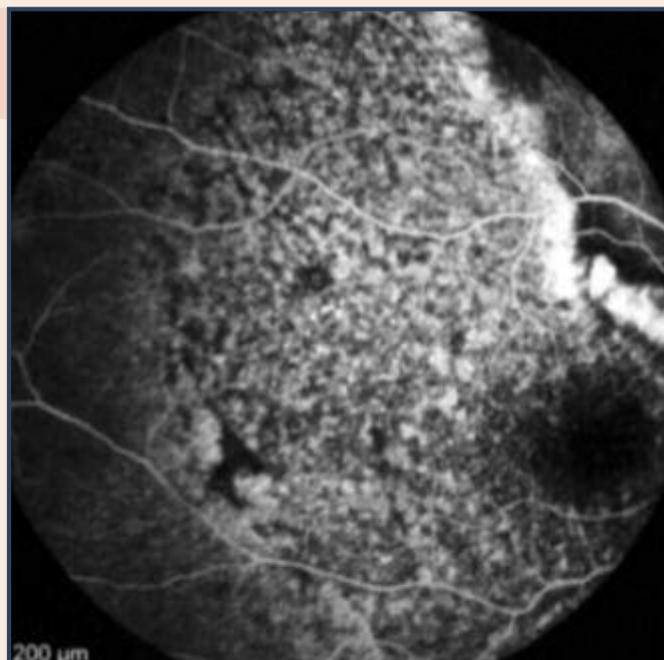
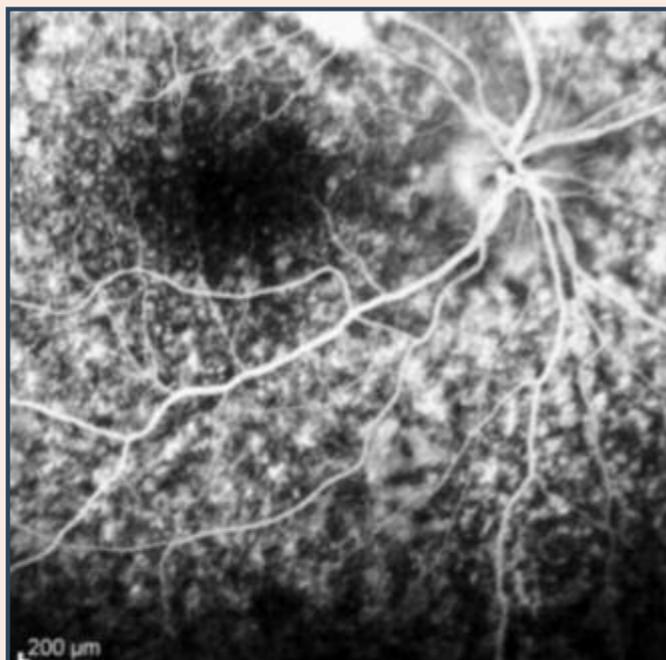


Fig. 13a, 13b - FAG OD eseguita dopo 2 mesi di terapia

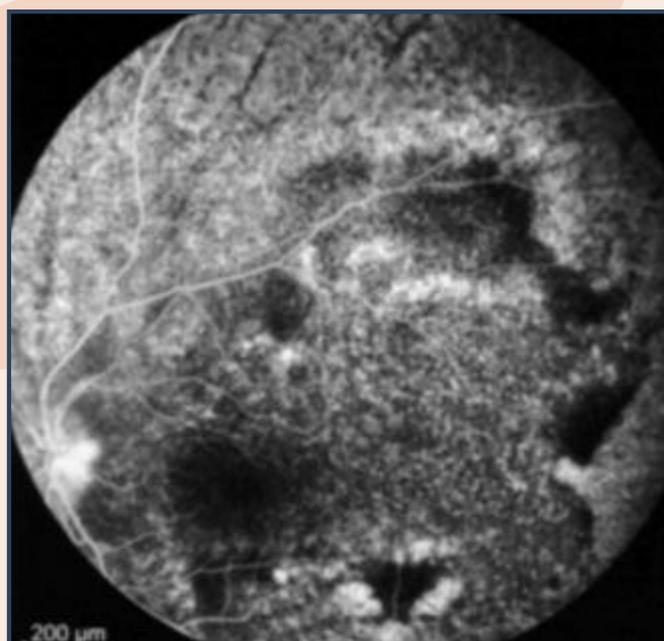
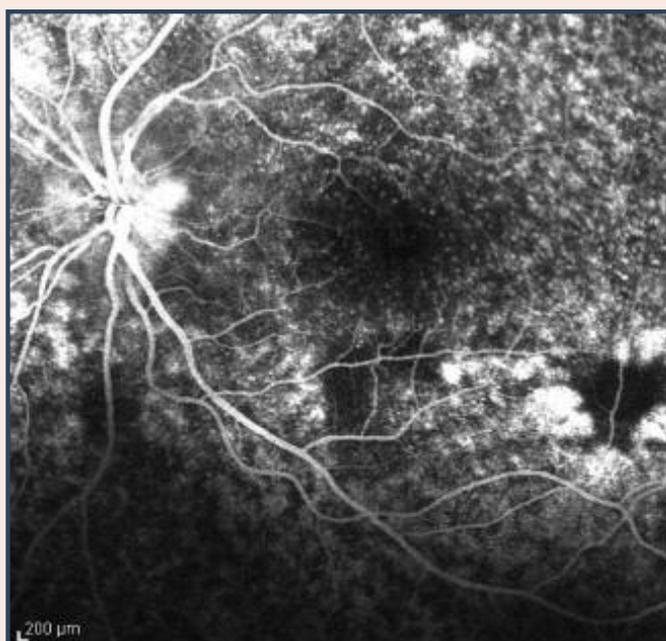


Fig. 13c, 13d - FAG OS eseguita dopo 2 mesi di terapia

correzione +0.50+0.50 asse 40 sale a 6/10. In OS il visus naturale di 6/10 sale a 9/10 con correzione +1 asse 30. All'esame del fundus si evidenzia papilla rosea molto meno congesta in OO, una distrofia dell'EP al polo posteriore che appare comunque sul piano, così come la periferia retinica (Fig. 9a, 9b).

All'esame OCT in OO si evidenzia una nettissima riduzione del distacco del neuro epitelio essudativo al polo posteriore con piccola faldina residua in sede subfoveale (Fig 10a, 10b).

A 2 mesi dalla terapia il visus, con la medesima correzione, si presenta pari a 9/10 in OD e 10/10 in OS e all'esame del fundus si nota ulteriore miglioramento (Fig. 11a, 11b).

All'esame OCT permane una piccolissima faldina di DNE specialmente subfoveale in OD, mentre in OS si assiste ad un completo riassorbimento, pur in presenza di irregolarità del complesso EP-coriocapillare (Fig. 12a, 12b) Alla fluorangiografia si osservano lesioni puntiformi con leakage del colorante dall'EPR danneggiato ed aree

iperfluorescenti di maggiori dimensioni, sempre dovute a difetti dell'EPR. (Fig. 13a, 13b, 13c, 13d)

La nostra paziente è ancora in attesa di eseguire l'esame del liquido cerebrospinale, per la conferma della dia-

gnosi, ma, dopo 3 estenuanti mesi, possiamo comunque ritenerci soddisfatti per il nostro percorso diagnostico-terapeutico e per averle ridato il sorriso e la gioia di tornare a vedere!

BIBLIOGRAFIA

1. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi- Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 265-92.
2. Rao NA, Inomata H, Moorthy RS. Vogt-Koyanagi- Harada syndrome. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds. *Ocular infection and immunity*. St Louis: Mosby; 1996: 734-53.
3. Ohno S. Immunological aspects of Behcet's and Vogt-Koyanagi-Harada's diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1981; 101: 335-41.
4. Zhao M, Jiang Y, Abrahams IW,. Association of HLA antigens with Vogt-Koyanagi- Harada syndrome in a Han Chinese population. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109: 368-70.
5. Shindo Y, Inoko H, Tuji K, Yamamoto T, Ohno S. Immunogenetic mechanism of Vogt-Koyanagi- Harada's disease. In: Shimizu K, ed. *Current aspects in ophthalmology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1992: 1157-9.
6. Islam SMM, Numaga J, Fujino Y, et al. Role of HLA DRB1 genotypes in Vogt-Koyanagi- Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993; 37: S 1103.
7. Rubsamen PE, Gass JDM. Vogt-Koyanagi- Harada syndrome. Clinical course, therapy and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109: 682-7.
8. Sugiura S. Vogt-Koyanagi- Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1978; 22: 9-35.
9. Inomata H, Kato M. Vogt-Koyanagi- Harada disease. In: McKendall RR, ed. *Handbook of clinical neurology*, Vol.12. Amsterdam: Elsevier Scientific Publishers; 1989: 611-26.

Astar Plus

UNO SCUDO PER LA MACULA CONTRO LO STRESS OSSIDATIVO

Come dimostrato su lavori recentemente pubblicati su *RETINA*¹ e *EYE*², la supplementazione giornaliera di prodotti a base di pigmenti maculari determina un miglioramento della sensibilità al contrasto e un blocco della progressione della patologia (dopo 3 anni dalla prima diagnosi) in pazienti affetti da DMLE precoce.



L'unico integratore alimentare, specifico per la macula, che associa razionalmente Mesozeaxantina, Luteina e Zeaxantina la cui carenza è comprovata nel paziente con DMLE.

Bibliografia: 1. Sabour-Pickett S, et al. Supplementation with three different macular carotenoid formulations in patients with early age-related macular degeneration. *Retina* 2014; 34(1):01-10. – 2. Akulfo KO, et al. Sustained supplementation and monitored response with differing carotenoid formulations in early age-related macular degeneration. *Eye* 2015; 29(1):1-11.

ALFA INTES

www.alfaintes.it



UN FUTURO LUMINOSO PER L'OFTALMOLOGIA

Concentriamo i nostri sforzi sul settore oftalmico e le aree ad esso correlate, sviluppiamo conoscenze scientifiche e capacità organizzative per migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro cari e, di conseguenza, della società.