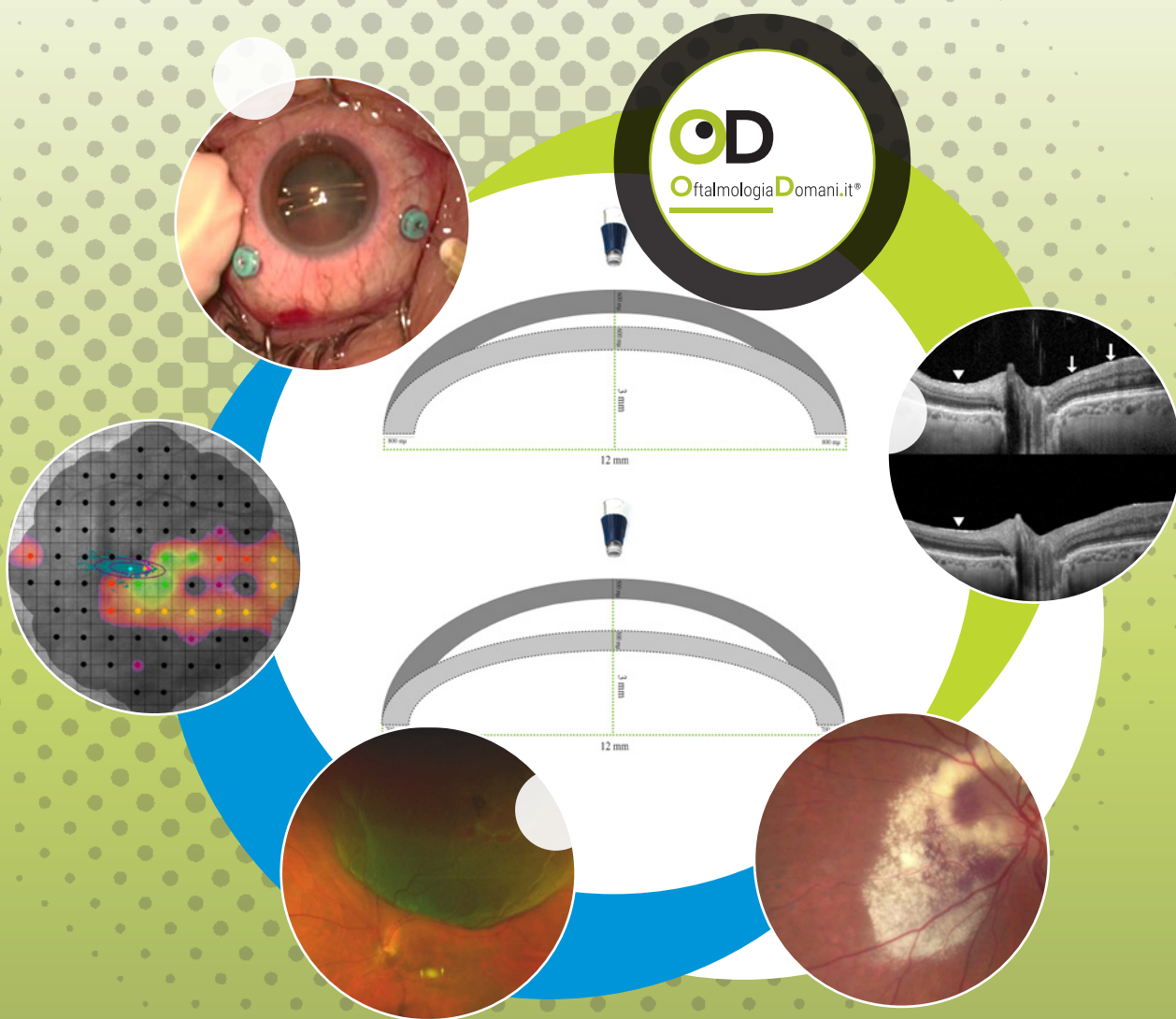


OftalmologiaDomani.it

Editoriale
del Direttore
Accademia Mediterranea
di Chirurgia
Intervista
Ophthalmology
in the World
7 Articoli



Anno 2023 • Numero 3.3 • Settembre-Dicembre 2023

4

Editoriale

a cura di Antonio Rapisarda

6

Perché abbiamo creato l'Accademia Mediterranea di Chirurgia ETS?

9

Cosa leggerete in questa edizione

a cura di Amedeo Lucente

13



Le interviste di OftalmologiaDomani.it

Sen. Giovanni Satta

a cura di Amedeo Lucente

17

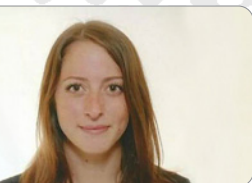


Ophthalmology in the World

Prof. Shlomo Melamed

a cura di Amedeo Lucente

21



"Dry Vitrectomy" una nuova metodica per il trattamento del distacco di retina regmatogeno: studio pilota

Francesca Frongia, Valentina Carta, Enrico Peiretti

33



Potenziali linee guida per l'intervento di facoemulsificazione nel paziente ipovedente e norme di riabilitazione visiva

Paolo Giuseppe Limoli, Marcella Nebbioso

61



Terapia chirurgica delle patologie retiniche maculari - Review

Giuseppe Lo Giudice, Alessandro Galan, Irene Gattazzo

69



Chiusura spontanea di un foro maculare idiopatico al II stadio: Case Report

Guido Giannecchini, Iacopo Giannecchini

74



Biomarcatori dei residui della corteccia vitreale negli occhi con distacco retinico regmatogeno primario

Roberto dell'Omo, Mariaelena Filippelli, Marianna Carosielli, Giuseppe Rapino, Marzia Affatato, Pasquale Cucciniello, Gianni Virgili, Nicolina Gianfrancesco, Ciro Costagliola, Giuseppe Campagna

87



Spessore corneale incrementale e possibile rivalutazione del dato tonometrico: review e nuove evidenze

Amedeo Lucente, Luigi Bruno, Emanuele Sgambitterra

106



La retinopatia diabetica dal punto di vista del diabetologo

Ferdinando Carlo Sasso, Alessia Piacevole, Maria Ruocco, Giuseppina Tagliaferri

OftalmologiaDomani.it

Anno 2023 - n. 3.3 • Settembre-Dicembre

www.oftalmologiadomani.it

Direttore Responsabile: Antonio Rapisarda

Vice Direttore: Amedeo Lucente

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

Info e contatti: oftalmologiadomani@jaka.it

Progetto grafico e impaginazione:



Jaka Congressi

Via della Balduina, 88 - 00136 Roma

www.jaka.it

Art Director

Simona Pelosi

s.pelosi@jaka.it

Web Master

Viola Muzzu

v.muzzu@jaka.it



a cura di Antonio Rapisarda
Oculista Libero Professionista

La grande fuga

Quest'anno saranno circa 5.000 i medici che si dimetteranno dalle strutture pubbliche, 2.700 si erano allontanati nel 2021 e 4000 nel 2022.

La composizione specialistica dell'esodo è variegata: dai medici di famiglia, a tutti coloro che afferiscono soprattutto all'area dell'emergenza, anestesisti e rianimatori in testa.

Le cause sono sicuramente molteplici, complesse, e certo troppo numerose per essere globalmente affrontate in un breve editoriale. Ma forse questa è la sede adatta per dare uno sguardo dall'interno del nostro mondo.

Sicuramente le scelte operate dalla politica in termini di programmazione e organizzazione non sono state ben ponderate, le regioni non sempre e non tutte hanno saputo recepire ed attuare in modo corretto quanto legiferato a livello nazionale, l'Università ha forse mancato in alcune realtà lo scopo formativo e programmatico che le competono, ma i fattori causa di questo fenomeno, mi chiedo, sono proprio tutti da addebitare alle istituzioni ed al "sistema"?

O forse dovremmo approfondire il problema da un punto di vista culturale e sociologico?

Mi chiedo ancora se sia mai stato facile svolgere la professione medica.

È stato sempre impegnativo lavorare nel servizio sanitario nazionale. Noi medici più anziani siamo passati attraverso tante riforme e ogni volta è stata una sfida rimodulare l'organizzazione secondo le nuove norme.

Oggi più che mai i direttori di struttura hanno maggiore autonomia e potere decisionale nell'organizzazione della loro unità operativa. Perché mai gettano la spugna e migrano nel privato?

Candidamente ammettono che acquistano così più spazi per la loro vita e maggiori guadagni.

Allora proviamo a rivoltare il problema: se fosse sbagliata la motivazione? Quali sono le aspettative del medico che intraprende la carriera nel pubblico impiego? Sicuramente se un medico di 45/50 anni dopo aver acquisito competenze nel pubblico migra verso il privato crea un vuoto ed un provvisorio spaesamento nella struttura che lascia, soprattutto se ne è il direttore.

È quindi una scelta che meriterebbe una approfondita riflessione anche in merito alle ricadute che tale scelta può avere sugli altri. Quanti di noi hanno avuto momenti difficili nella loro carriera, conflitti con amministrazioni, con colleghi, ma mai si è pensato di abbandonare la struttura pubblica. Quella

struttura per cui abbiamo indossato quel camice che con orgoglio, fra luci ed ombre ci siamo tenuti stretto fino all'ultimo.

Qualcosa è cambiato nella classe medica, forse bisognerebbe indagare sulle motivazioni che spingono i giovani a scegliere la nostra professione, probabilmente non sono abbastanza preparati alle difficoltà, alla fatica ed a volte anche alla delusione.

È un mestiere bellissimo, ma è una sfida che ricomincia giorno dopo giorno, non sai mai cosa dovrai affrontare domani. I guadagni? Legittimo certamente ambirvi, ma fare il Medico è altro. Molto altro.

Antonio Repisarda

**BOARD:****Teresio Avitabile** - *Presidente***Antonio Rapisarda** - *Vice Presidente***Marco Nardi** - *Responsabile Scientifico***Emilio Castorina** - *Responsabile Segreteria*

Perché abbiamo creato l'Accademia Mediterranea di Chirurgia *ETS*?

L'apprendimento della chirurgia si è storicamente basato su un lungo periodo di osservazione di un tutor e sulla ripetizione passiva di quanto visto. Una tale modalità passiva ha dei fondamentali limiti nella possibilità di apprendere tecniche diverse, per il ridotto numero di docenti con cui l'allievo viene a contatto, e nell'approccio scarsamente critico alle nozioni apprese (si fa così perché lo fa il Maestro). L'Accademia Mediterranea di Chirurgia applica un approccio completamente diverso all'apprendimento: scompone l'intervento in numerosi passaggi elementari, per ogni passaggio presenta le tattiche chirurgiche possibili, le fa provare in simulazione su occhi animali o artificiali, finché il chirurgo compie il gesto correttamente e con sicurezza ed infine fornisce le competenze per la scelta razionale della tattica da impiegare nelle diverse situazioni. In pratica fornisce al partecipante un contenitore (armadio) in cui vi sono diverse tattiche chirurgiche per ciascun step dell'intervento e i criteri di scelta della tattica migliore in ogni singolo caso. A questo scopo la Accademia ha strutturato un wet lab fornito delle migliori tecnologie (microscopi, facoemulsificatori ecc.) disponibili sul mercato. A ciò si aggiunge una aula multimediale in cui, oltre alle lezioni frontali ed ai seminari, è possibile la connessione in diretta con varie sale operatorie di centri di eccellenza italiani (Catania - Catanzaro - Napoli - Perugia - Pisa - Milano - Monza - Torino - Verona), permettendo di confrontare al termine della stessa lezione le strategie adottate dai diversi chirurghi e discuterle con gli stessi, dando finalmente al discente la possibilità di una scelta consapevole e critica di come condurre l'intervento. L'intento è pertanto quello di fare qualcosa di nuovo: non una serie di presentazioni a tema di speaker anche prestigiosi, ma un corso organico ed interattivo in modo da coprire l'argomento nella sua completezza. Questo laboratorio, unico nel centro sud Italia, offre quindi la possibilità ai chirurghi di sviluppare una formazione completa con tecniche di avanguardia, migliorando non solo la loro qualità ma anche aumentando la sicurezza dei pazienti.

Il Responsabile Scientifico
Prof. Marco Nardi

www.arena.surgery

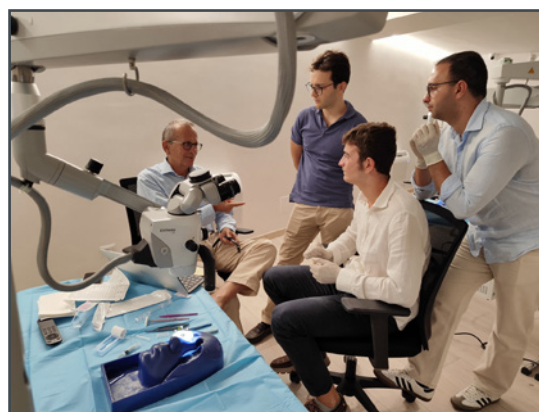
ARENA SURGERY

Accademia Mediterranea di Chirurgia

PROGRAMMA 2023 - 2024

03 - 05 DIC	CHIRURGIA DELLA CATARATTA UN APPROCCIO RAZIONALE Lezioni frontali, WetLab, Live surgery Faculty: P. Alosi - T. Avitabile - M. Figus - A. Marino - M. Nardi - A. Rapisarda - V. Scorcìa - A. Spinello
28 - 30 GEN	LA CHIRURGIA DEL GLAUCOMA Lezioni frontali, WetLab, Live surgery Faculty: M. Figus - S. Gandolfi - G. Marchini - M. Nardi - N. Pioppo - L. Zeppa
03 - 05 MAR	UN APPROCCIO LINEARE AL PAZIENTE STRABICO Lezioni frontali, Courting the child, Esame in diretta del paziente, Antologia di casi clinici, Curbside questions. Faculty: T. Avitabile - X. Buccella - L. Gallo - M. Nardi - P. Nucci
28 - 30 APR	LA CHERATOPLASTICA Lezioni frontali, WetLab, Live surgery Faculty: M. Nardi - A. Rapisarda - D. Scollo - V. Scorcìa
12 - 13 MAG	LA TERAPIA MEDICA E PARACHIRURGICA DEL GLAUCOMA Lezioni frontali, Antologia di casi clinici, anche su proposta dei partecipanti, Curbside questions. Faculty: M. Figus - G. Marchini - M. Nardi - C. Posarelli
23 - 25 GIU	LA REFRAZIONE Lezioni frontali, Dalla migliore acuità visiva corretta alla prescrizione delle lenti, Esercitazioni pratiche, Le lenti per la prevenzione della progressione della miopia, La prescrizione dei prismi, Casi clinici, Curbside questions. Faculty: T. Avitabile - A. Lucente - M. Nardi
07 - 09 LUG	SUPERFICIE OCULARE Aula didattica, Esame dei pazienti alla lampada a fessura, Discussione di casi clinici. Faculty: T. Avitabile - G. Giannaccare - M. Nardi - A. Rapisarda
22 - 24 SET	LA CHIRURGIA DEL GLAUCOMA Lezioni frontali, WetLab, Live surgery Faculty: M. Figus - G. Marchini - M. Nardi - N. Pioppo - A. Rapisarda - L. Zeppa

FOR MORE INFORMATION
WWW.ARENA.SURGERY



Cosa leggerete in questa edizione

Questo terzo e ultimo quadrimestre 2023 di Oftalmologiadomani.it si apre con l'intervista nazionale dedicata al Senatore Giovanni Satta e quella internazionale a Shlomo Melamed.

È la prima volta che ci interfacciamo con uomo politico e collega, con un amico che riveste un alto ruolo istituzionale. Io ed Antonello Rapisarda non ci siamo fatti sfuggire l'occasione, quest'opportunità esclusiva per i nostri lettori.

La lettura delle domande e delle risposte permetterà di entrare nel mondo del Parlamento italiano, avvertito spesso come Organismo Istituzionale lontano, estraneo dal nostro mondo.

Giovanni, caro amico da tempo, rappresenta per l'Oftalmologia italiana un punto di contatto, di congiunzione con le istituzioni, un prezioso tramite per far sentire la nostra voce nelle alte sfere. È una novità che spero possa essere apprezzata. Passando al quadro internazionale, Shlomo Melamed, uno dei principali opinion leader mondiali sul glaucoma, riesce ad affascinarci e a coinvolgerci.

Ringrazio Marco Nardi per aver permesso questa intervista, presentando le nostre credenziali immediatamente accolte.

Come spesso accade con le grandi personalità, Shlomo parla con linguaggio semplice delle sue passioni e dei progetti che hanno animato ed animano le sue prospettive professionali.

Mai come in questo momento storico si apre anche così uno squarcio sul mondo tanto travagliato d'Israele, terra promessa per gli ebrei esuli della Seconda Guerra Mondiale, e terra ritenuta come

propria dal popolo palestinese, oggi infiammata da una nuova imprevista e sanguinosa guerra.

- **Francesca Frongia** e Valentina Carta, coordinate da Enrico Peiretti, ci propongono uno studio prospettico multicentrico condotto tra il loro Reparto, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari e l'IRCCS, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma.

Venti occhi affetti da distacco retinico con rotture singole o multiple nei meridiani superiori sono stati arruolati e sottoposti a vitrectomia a due porte con 25 gauge, rimozione localizzata del vitreo intorno alle rotture retiniche, iniezione di SF₆ al 20% e crioretinopessia.

La miglior acuità visiva corretta (BCVA) è stata misurata alla prima valutazione e dopo 6 mesi dall'intervento. Il successo anatomico primario a 6 mesi è stato del 85%, le complicanze del 15%, il tempo medio d'esecuzione chirurgica di $8,61 \pm 2,16$ minuti. Il vitreo svolge un ruolo importante nell'omeostasi meccanica e molecolare dell'occhio.

La "Dry Vitrectomy" a due vie senza infusione e idratazione vitreale con drenaggio del liquido sottoretinico attraverso la rottura stessa proposta da Enrico Peiretti ha il vantaggio di essere rapida, con minori incisioni, minima manipolazione vitreale e conseguente riduzione della risposta infiammatoria, immediata e nel follow-up.

Mai come in questo caso vale la massima latina "Medicus curat, natura sanat".

Grazie ad Enrico e alla sua equipe per l'innovati-

vo contribuito che rafforza la linea della chirurgia mininvasiva anche per il distacco retinico.

- **Paolo Giuseppe Limoli** e Marcella Nebbioso propongono uno studio sulle potenziali linee guida per l'intervento di facoemulsificazione nel paziente ipovedente e norme di riabilitazione visiva.

Giuseppe, che da tempo si dedica con passione a questo argomento, riafferma e ci indica il percorso della riabilitazione visiva finalizzata a migliorare o ripristinare le capacità visive di un individuo ipovedente.

Supportare le attività quotidiane di questi pazienti nella sfera sociale e lavorativa deve essere il fine da perseguire.

L'intervento di cataratta ha un impatto positivo sulla qualità di vita di questi pazienti nella maggior parte dei casi; tuttavia costituisce spesso un punto di discussione e di perplessità diffusamente avvertito.

La scelta della IOL con eventuale ipercorrezione se necessaria, insieme alla precisa conoscenza del quadro angio-tomografico retinico prima e dopo l'intervento, permettono un più corretto percorso nel decidere se intervenire.

Prospettare la possibilità di risultati non soddisfacenti o di una riattivazione della maculopatia causa dell'ipovisione è, tuttavia, una decisione consigliabile, opportuna e necessaria ai fini legali.

L'articolo si conclude sottolineando l'importanza del monitoraggio nel periodo post intervento come prevenzione primaria specie nei primi 6 mesi, intervenendo precocemente in caso di neovascolarizzazione.

Grazie a Giuseppe e a Marcella per il loro prezioso contributo.

- **Giuseppe Lo Giudice**, Alessandro Galan e Irene Gattazzo ci propongono un'interessante Review sulla terapia chirurgica delle patologie retiniche maculari.

La chirurgia della retina è cambiata radicalmente con nuovi approcci anche per la regione maculare.

Il trapianto autologo dell'epitelio pigmentato retinico è rimasto per molto tempo solo un'opzione terapeutica per l'AMD in fase avanzata.

Le nuove vie di somministrazione, la possibilità di terapia genica e l'utilizzo di device a lento rilascio permetteranno nuove possibilità terapeutiche per le maculopatie degenerative, potendo interrompere l'inesorabile evoluzione di queste patologie.

Gli autori discutono ed evidenziano, con dettagliata cura, le molte novità recentemente introdotte, mettendo sul tappeto le problematiche ancora da affrontare nelle maculopatie retiniche. Concludono la loro breve ma efficace Review con ottimismo, suffragato dai risultati che i nuovi approcci chirurgici stanno offrendo.

Un grazie a Giuseppe, Alessandro e Irene per il loro contributo, sicuramente apprezzato dai nostri lettori.

- **Guido Gianecchini** e suo figlio Iacopo portano alla nostra attenzione un caso di chiusura spontanea di un foro maculare idiopatico al II stadio in una donna di anni 57.

La pandemia Covid 19 aveva obbligato a dilazionare la data dell'intervento. Dopo circa sei mesi un nuovo esame OCT pre-operatorio dimostrava inaspettatamente la chiusura spontanea del foro, il ripristino della normale anatomia maculare e il miglioramento netto della acuità visiva. Favorevole e palpabile furono lo stupore della

paziente così come la perplessità dei chirurghi che si apprestavano ad intervenire.

Gli autori discutono sulla formazione del foro maculare e sulle cause, molto più nebulose, che ne favorirebbero la rara ma possibile spontanea chiusura.

Gli autori propongono di prolungare l'osservazione di qualche mese prima dell'intervento, specie in condizioni di relativa stabilità funzionale e tomografica. Questo consiglio credo possa essere accolto e condiviso con ogni favorevole auspicio.

Grazie caro Guido e i migliori auguri per la carriera di tuo figlio Iacopo.

- **Roberto dell'Omo**, con una impegnata schiera di collaboratori delle Università di Firenze, Roma e Napoli, oltre che di Campobasso, ci parla dei biomarcatori dei residui della corteccia vitreale negli occhi con distacco retinico regmatogeno primario.

Lo scopo di questo studio è di identificare eventuali biomarcatori preoperatori dei residui della corteccia vitreale, identificati con l'acronimo VCRs.

Sono stati indagati 35 occhi trattati con vitrectomia pars plana (PPV) con OCT ed ecografia B-scan preoperatoriamente per studiare l'interfaccia vitreo-retinica e la corteccia vitreale.

Le immagini acquisite prima dell'intervento sono state confrontate durante l'intervento e nel post-operatio a 1, 3 e 6 mesi.

Gli autori hanno riscontrato la presenza di VCRs maculari (mVCRs) e periferici (pVCRs) intraoperatoriamente rispettivamente nel 56,8% e nel 52,9% degli occhi.

Prima dell'intervento, uno strato iperreflettente preretino (PHL) e un aspetto a dente di sega

della superficie retinica (SRS) sono stati identificati con l'OCT rispettivamente nel 72,6% e nel 65% degli occhi.

Le sezioni ecografiche statiche e cinetiche presentavano il "segno del rivestimento/lining sign" nel 51,8% dei casi, testimone dell'esistenza di corteccia vitreale parallela alla retina distaccata. Gli autori concludono che PHL e SRS all'esame OCT ed il "lining sign" all'ecografia sembrano essere utili biomarcatori preoperatori della presenza intraoperatoria di VCRs e che l'identificazione preoperatoria di questo biomarcatore può aiutare a pianificare la strategia operatoria negli occhi con RRD.

La grande passione per la patologia vitreoretinica traspare chiaramente da questo articolo. Grazie Roberto; hai saputo continuare e valorizzare quanto già tracciato con lungimiranza da tuo padre Ermanno, grande pioniere negli Anni Ottanta di questa chirurgia, e mio carissimo amico.

- **Per quel che mi riguarda**, lo scopo del mio articolo è quello di sollecitare una rivalutazione dello spessore corneale come indice di valutazione del tono oculare.

Il dato pachimetrico incrementale tra area ottica e periferica mi è sembrato un buon motivo. Come questo spessore renda la cornea più o meno flessibile alle sollecitazioni esterne idonee per una misura indiretta della tensione endoculare è, oltre tutto, un dato nuovo, di non riscontro in letteratura.

Faccio seguito al mio studio del 2004 che è approdato al rilascio di un brevetto nazionale ed internazionale sul progetto di un metodo tonometrico che tenesse conto di spessore e curvatura corneale. Oltre ad una review della passata

letteratura, presento uno studio su 40 occhi di 20 soggetti. Si evince la disparità di spessore corneale tra periferia e centro nei due gruppi. Lontano dal voler trarre facili conclusioni, approntare tabelle di conversione o ricavare rapporti fissi tra tono oculare e pachimetria corneale incrementale, lo studio, pur se limitato ed iniziale, suggerisce alcune considerazioni che spero possano essere foriere di approfondimenti, riscontri e proficue riflessioni. Un ringraziamento non formale ma sostanziale va al lavoro svolto da Luigi Bruno e Emanuele Sgamibitterra del Dipartimento di Ingegneria Meccanica, Energetica e Gestionale, Università della Calabria, Rende (CS) per la loro compiuta elaborazione statistica e per il necessario supporto biomeccanico ricevuto nella stesura dell'articolo.

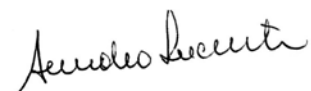
- Continuando nel percorso di dialogo verso contributi nazionali ed internazionali non circoscritti direttamente al mondo dell'oftalmologia, nello scopo di allargare le nostre conoscenze e offrire ai lettori scenari culturali che altrimenti potrebbero rimanere inesplorati, ho chiesto la collaborazione di **Ciro Costagliola** che ringrazio, per

contattare **Ferdinando Carlo Sasso**, Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" di Caserta.

Con i suoi collaboratori ci parla del diabete e della retinopatia diabetica vista dall'internista. Principale causa di cecità tra gli adulti in età lavorativa, la retinopatia diabetica è una vera epidemia che necessita di un approccio multidisciplinare, combinato tra oftalmologo e diabetologo.

La lettura di questo articolo ci arricchisce e ci sollecita ad auspicare un corretto controllo dei fattori di rischio per allontanare le complicanze retiniche ed attuare un più efficace trattamento, e riafferma il valore della collaborazione multidisciplinare nelle malattie complesse come il diabete.

Grazie a **Ciro** per la collaborazione e un ringraziamento particolare al professor Sasso per essere intervenuto.





LE INTERVISTE DI OFTALMOLOGIADOMANI.IT

a cura di Amedeo Lucente

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

Nelle interviste si è cercato di dare sempre un taglio schietto, indagando le personali inclinazioni non solo professionali di colleghi particolarmente preparati, riconosciuti ed apprezzati nella comunità scientifica. Credo che se di efficacia della carta scritta si deve parlare, ora on line, sia opportuno prescindere da suggestive intenzionalità maieutiche e restare, più correttamente, nel perimetro delle curiosità, delle novità, della più rigorosa scientificità. La rivista nel tempo è diventata un punto di lettura privilegiato nel panorama variegato dell'Oftalmologia italiana, di consultazione, di efficace approfondimento.

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

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

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

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

Una buona lettura.



Sen. Giovanni Satta

Dirigente Medico, Ospedale Sant'Eugenio, Roma

Nel ringraziarla insieme al Direttore Antonello Rapisarda e a tutta la Redazione per l'opportunità di concedere questa esclusiva intervista ai lettori di Oftalmologia Domani, prima di iniziare con le domande, volevo sottolineare la novità di accogliere nella sessione delle interviste di questa Rivista la testimonianza di un collega oftalmologo che allo stesso tempo è anche Senatore della Repubblica. Gli argomenti trattati nell'intervista saranno indirizzati, per questa peculiare circostanza, su temi politico-istituzionali, visto il ruolo che Lei svolge nel Parlamento italiano dal 2022.

► D: Perché un oftalmologo ad un certo punto della sua carriera decide di percorrere la strada della politica e diventare Senatore della Repubblica? È una scelta momentanea o potrebbe continuare nel tempo? Il rapporto personale di amicizia con l'attuale Presidente del Consiglio Giorgia Meloni ha influenzato in qualche maniera questa sua preferenza?

R: In primo luogo desidero ringraziare il Direttore, collega Antonello Rapisarda, la redazione e te Amedeo per l'opportunità di un'intervista a Oftalmologia Domani, la rivista che rappresenta il punto di riferimento per l'oftalmologia italiana per qualità e per numero di lettori ai quali rivolgo un cordiale saluto.

La mia attività politica ha una lunga storia di

militanza che risale agli anni del liceo e dell'università con una chiara appartenenza all'area della destra sociale, negli anni i miei interessi si sono spostati verso professione che ho svolto prevalentemente come ospedaliero tra la Sardegna e Roma ma conservando sempre gli ideali di gioventù.

Come molti ho vissuto i momenti di delusione dopo l'infelice esito dell'esperienza di Alleanza Nazionale, in seguito, fin dall'inizio ho aderito alla proposta politica di Fratelli d'Italia ritrovandomi in particolare nella figura del Presidente Giorgia Meloni, per la quale nutro una grande stima che deriva anche da una solida conoscenza personale. In Lei, per la sua capacità politica, per la coerenza, il rigore morale e del lavoro ho ritrovato lo slancio per un rinnovato impegno politico. Se si tratta di una scelta momentanea ancora è presto per dirlo molto dipenderà da cosa riuscirò a fare, arriverà il momento di fare un bilancio e capire se mi sentirò più utile in parlamento o piuttosto riprendere la professione a tempo pieno.

► D: Palazzo Madama, Camera Alta della nostra Repubblica, come la sede del primo Senato subalpino a Torino, prende denominazione da un'altra famosa donna che lo scelse come sua dimora, Margherita d'Asburgo, figlia dell'im-

peratore Carlo V, detta Madama d'Austria; per metonimia, comunemente, Palazzo Madama è sinonimo di Senato della Repubblica. Sente soggezione nel sedersi in un così prestigioso consesso? Come sono i rapporti con gli altri colleghi? Le hanno mai chiesto, magari alla Buvette di sala Marucelliana, in discussioni su emendamenti e leggi approvate, qualche consiglio per problematiche oculistiche?

R: Certamente il primo giorno è stato molto emozionante, per me è stata la prima in assoluto in senato, un istituzione così piena di storia e di significato ed entrarvi come senatore della Repubblica per di più come rappresentante della mia regione, la Sardegna, è stato un motivo di orgoglio ma anche di grande responsabilità per il dovere di dare il mio contributo alle tante istanze che provengono dalla mia isola.

A differenza di quanto si pensa, specie in questa legislatura che ha visto la riduzione del numero dei parlamentari, il lavoro tra commissioni ed aula è piuttosto impegnativo e mi sono trovato ad imparare un nuovo mestiere, confrontandomi con colleghi i quali, quasi tutti avevano già maturato esperienze in amministrazioni locali o piuttosto avevano già partecipato ad una o più legislature.

Devo dire che ho trovato molta disponibilità e cordialità specie all'interno del nostro gruppo ed in questo mi ha certamente aiutato la professione; infatti non di rado mi vengono chiesti consigli medici ed in più occasioni sono stati l'occasione per farmi conoscere ed apprezzare dagli altri senatori e dal personale del Senato.

► D: Vuole raccontare per sommi capi ai nostri lettori la sua esperienza da parlamentare? Il li-

vello culturale percepito è veramente da Camera Alta della Repubblica? Anche nel Senato si fa sentire la "burocrazia italica" con tempistiche e protocolli da rispettare? Da professionista abituato all'azione, alle decisioni in tempi ristretti, si sente a suo agio in un'istituzione dove si regola rigidamente ogni iniziativa? Le regole sono in contrasto con l'efficienza o può coesistere un necessario ed auspicabile compromesso?

R: Per il livello culturale, devo dire di aver avuto una percezione positiva, in più occasioni ho ascoltato interventi in aula di alto profilo e sebbene l'estrazione delle colleghe e dei colleghi senatori sia molto varia finora ho incontrato persone interessanti con un ricco bagaglio di esperienze.

Sicuramente chi come me, per oltre trenta anni ha lavorato in ospedale, tra ambulatorio e sala operatoria fa fatica ad adeguarsi alle tempistiche dell'attività parlamentare, lunghe discussioni, pause, improvvise accelerazioni, votazioni, regolamenti, però bisogna spiegare che si tratta di un equilibrio di garanzia del processo democratico di formazione delle leggi che avranno un impatto sulla società e sulla vita stessa dei cittadini.

► D: Cosa può fare concretamente un Senatore oculista per la sua categoria professionale? Quali sono i suoi personali rapporti con le altre cariche istituzionali? È possibile instaurare anche nel Senato della Repubblica rapporti amicali e di confidenza tra colleghi?

R: Quello di riuscire a dare un contributo alla nostra categoria è certamente una delle priorità che intendo dare alla mia presenza in Senato, at-

tualmente presiedo un intergruppo parlamentare per la prevenzione e cura delle patologie oculari, coadiuvato da un comitato tecnico scientifico di alto profilo, inoltre nel mese di Luglio abbiamo incardinato un disegno di legge in sede redigente presso la 10° commissione (sanità e lavoro) di cui sono relatore, sulle patologie oculari cronico degenerative e nelle prossime settimane seguirà un ciclo di audizioni con le principali società scientifiche dell'oftalmologia e con associazioni di pazienti.

Si tratta di una legge quadro che vorrebbe dare regole certe sulla prevenzione e sui percorsi di diagnosi e cura delle principali patologie oculari, un'esigenza molto sentita dall'oculistica italiana.

Come è normale che sia oltre ai rapporti di lavoro con alcuni colleghi e colleghe si sono creati delle vere e proprie amicizie e non di rado ci sono momenti di cordialità e perché no, di allegria, specie all'interno del gruppo di FdI.

► D: Tra i parlamentari della maggioranza e quelli dell'opposizione esiste veramente l'antagonismo che i mezzi di informazione prospettano? Lo scontro delle idee finisce per ostacolare anche la reciproca stima? Alla fine di una giornata di intenso lavoro parlamentare quale sensazione si avverte, quale il suo umore rispetto ad una giornata trascorsa tra i pazienti in ospedale e studio?

R: La politica è fatta di contrapposizioni, di polemica, un confronto di idee a volte anche aspro ma solo raramente specie in commissione mi è capitato di vedere trascendere e per quanto mi riguarda il rapporto con i colleghi delle minoranze finora è stato sempre corretto e per alcuni

ho stima in quanto nonostante non condivida le loro idee riconosco la passione politica e la sincerità con la quale difendono i loro valori.

Come mi sento dopo una giornata in Senato? Devo dire che questi primi mesi sono stati abbastanza impegnativi e non solo per la quantità di lavoro tra commissioni (ben quattro), aula ed attività sul territorio quanto piuttosto per il percorso di apprendimento di un'attività che come tutte richiede esperienza.

Confesso che specie all'inizio qualche rimpianto per la routine della professione c'è stato e c'è tuttora, ma è giusto così, con umiltà, si impara, si cresce e ci si prende le proprie responsabilità e questo noi medici lo sappiamo bene.

La ringrazio vivamente per la disponibilità verso i nostri lettori. Le auguro un buon lavoro sicuro, conoscendola da tempo, che nella sua attività da parlamentare non trascurerà mai di tutelare gli interessi degli oftalmologi. Come ha già ampiamente testimoniato con la vicinanza dimostrata in occasione all'inaugurazione in Sala Nassirya del II° Congresso SISO, possiamo con fiducia ed ogni favorevole auspicio confidare nel suo sostegno ed incondizionato appoggio a favore del progresso di tutta l'Oftalmologia Italiana. Grazie ancora.



Shlomo Melamed (Choka) è un glaucomatologo di fama mondiale e Professor Emeritus of Ophthalmology alla Tel Aviv University Medical School.

Tra gli incarichi ricoperti ricordiamo: Full Professor Ophthalmology School of Medicine Tel Aviv University, Presidente della International Society for Glaucoma e della International Glaucoma Society (IGS), nonché Chairman of the Third World Glaucoma Promotion.

Da sempre è molto vicino all'oftalmologia italiana, vicinanza culminata nella Glaucoma Conference Italy-Israel organizzata nel 2013 a Tel Aviv insieme al Prof. Marco Nardi; evento che avrebbe dovuto ripetersi a marzo 2024 sempre a Tel Aviv, ma che i recenti eventi bellici hanno costretto a rinviare.



Prof. Shlomo Melamed

*Professore Emerito, Facoltà di Medicina,
Università di Tel Aviv, Israele*

► **D:** Prof. Melamed, lei è riconosciuto come uno dei principali opinion leader mondiali sul glaucoma. Quali sono le motivazioni che l'hanno spinto verso l'oftalmologia e in particolare verso il glaucoma?

R: Ho scelto il campo dell'oftalmologia perché coinvolge un organo sensoriale molto interessante e importante, molto complesso e costituito da una varietà di sistemi diversi e stimolanti. Esiste una miscela equilibrata nella nostra professione: fisiologia interessante, variabilità dei problemi clinici, necessità di cure mediche e chirurgia sofisticata, nuove tecnologie di imaging e terapia, ecc. Credo fermamente che la cura del glaucoma sia la sottospecialità più "intel-

► **Q:** Prof. Melamed, you are recognized as one of the key world opinion leaders in glaucoma. What are the motivation that pushed you toward ophthalmology and especially toward glaucoma?

A: I chose the field of ophthalmology because it involves a very interesting and important sensory organ which is very complex and is constructed from a variety of different and challenging systems.

There is a balanced mixture in our profession: interesting physiology, variability of clinical issues, need for medical Rx and sophisticated surgery, novel technologies of imaging and therapy etc.

I strongly believe Glaucoma care is the most

lettuale" dell'oftalmologia, con così tante sfide che ancora mi affasciano:

- La comprensione della fisiologia della rete trabecolare, del meccanismo di perdita delle cellule gangliari e del danno al nervo ottico.
- Le correlazioni tra struttura e funzione: imaging dell'RGC e del nervo ottico, campi visivi computerizzati, previsione del modello di perdita della vista, ecc.
- I trattamenti della IOP elevata con una varietà di farmaci, laser, procedure chirurgiche, ecc.
- Lo sviluppo di nuove metodologie applicando l'alta tecnologia per la diagnosi e il trattamento.

Sono stato molto fortunato ad ottenere una borsa di studio sul glaucoma presso il Mass Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston. Sono stato a contatto con il mio mentore, David Epstein e con un grande team di medici e scienziati molto qualificati: la "Crema" del mondo accademico... Sono rimasto in facoltà per diversi anni innamorandomi di tutti gli aspetti inerenti lo studio del glaucoma e dello sviluppo di nuove idee per migliorare la terapia per i nostri pazienti.

► **D:** Qual è il percorso di studi per diventare oculista e chirurgo oftalmico in Israele?

R: In Israele, devi terminare gli studi di medicina e il tirocinio prima di scegliere la tua sottospecializzazione.

Una volta accettato al programma di internato, ci vogliono 5 anni, 4 dei quali sono di oftalmologia in un ospedale universitario, sei mesi in un altro reparto chirurgico e sei mesi di ricerca oftalmica obbligatoria.

Molti residenti continuano a fare borse di studio per 1-2 anni in altri centri internazionali.

"intellectual" sub-specialty in Ophthalmology, with so many challenges which still intrigue me:

- Understanding Trabecular Meshwork physiology, mechanism of Ganglion cells loss and Optic nerve damage.
- Making the correlations of structure and function: Imaging of RGC and optic nerve, computerized Visual Fields, anticipating pattern of vision loss etc.
- Treating elevated IOP with a variety of drugs, lasers, surgical procedures etc.
- Developing new methodologies by applying High Technology for diagnosis and treatment.

I was very lucky to do fellowship of Glaucoma at the Mass Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston.

I was exposed to my mentor Fr. David Epstein and a great team of very skilled clinicians and scientists - the "Cream" of Academia...

I even stayed on Faculty for several years, and was in love with all aspects of studying Glaucoma and developing new ideas to improve our Glaucoma care for our patients.

► **Q:** What is the study path to become an ophthalmologist and an ophthalmic surgeon in Israel?

A: In Israel, you have to finish your medical school studies and internship before you choose your sub-specialty.

Once you are accepted to the residency program, it takes 5 years, 4 of them are ophthalmology in a university hospital, half a year in another surgical department and half a year - obligatory ophthalmic research.

Many residents continue to do fellowships for 1-2 years in other international centers.

► **D:** *Durante la sua prestigiosa carriera ha lavorato in università, ospedali, studi privati e in attività di beneficenza. Qual è la sua esperienza in ciascun campo e qual è il ruolo del Servizio sanitario nazionale nel fornire assistenza oftalmica in Israele?*

R: In Israele abbiamo una Medicina Comunitaria molto forte ed efficiente per tutti. Tuttavia la maggior parte degli oftalmologi ha uno studio privato oltre al lavoro quotidiano nel sistema ospedaliero. Esiste una forte domanda di prestazioni mediche private; altri partner e molte compagnie assicurative forniscono infatti una copertura sanitaria aggiuntiva per i pagamenti extra. Pertanto nascono sempre più nuovi centri clinici avanzati che forniscono tutte le opzioni chirurgiche oftalmiche, a fronte di pagamenti da parte di enti non statali ed assicurazioni... Quindi, l'oftalmologia privata "bilancia" il grande bisogno di cure oftalmiche, e fornisce alla Nazione un certo "sollevio" dal peso economico della ospedalità pubblica.

► **D:** *Il glaucoma è ad oggi un problema irrisolto: negli ultimi decenni Israele è stata la culla delle più importanti innovazioni nel campo del glaucoma. Quali sono secondo lei i campi di ricerca più promettenti nella patogenesi, nella diagnosi e nel trattamento? In particolare cosa ne pensa delle cosiddette procedure mininvasive?*

R: In effetti, siamo molto orgogliosi dell'importante ruolo che assumiamo nelle soluzioni high-tech per problemi oftalmici complessi. Israele era ed è tuttora molto attivo in questo campo, con numerose aziende che hanno creato e sviluppato nuove tecnologie in campi come laser, procedure chirurgiche, miglioramenti dell'imaging, ecc. Sono fermamente convinto che il trattamento la-

► **Q:** *During in your prestigious career you worked in University, Hospital, private practice and in charitable activities. What is your experience in each field and what is the role of National Health Service in delivering ophthalmic assistance in Israel?*

A: In Israel we have a very strong and efficient Community Medicine for all. However, most ophthalmologists have their private practice in addition to their daily work in the hospital system.

There is a very active private Rx demand, as third parties and insurance companies provide additional health coverage for extra payments. So, there are many new, advanced clinical centers which provide all ophthalmic surgical options for additional private and insurance money...

So, private ophthalmology "balances" the great need for ophthalmic care which provides some "relief" of the burden on national health system hospitals.

► **Q:** *Glaucoma is today an unsolved problem: during recent decades Israel has been the cradle of the most important innovations in glaucoma. What are in your opinion on the most promising fields of research in pathogenesis, diagnosis and treatment? Particularly what do you think about the so called minimally invasive procedures?*

A: Indeed, we are very proud of the high role we take in high-tech solutions for complex ophthalmic problems. Israel was and still is very active in this field, with quite a few companies established and developing novel technologies in fields like lasers, surgical procedures, imaging improvements etc.

I strongly feel that laser Rx, especially SLT, is a

ser, in particolare la SLT, sia un progresso molto importante nel campo della terapia oftalmologica. Tale trattamento è basato su alcuni studi che ho svolto ad Harvard e che hanno delineato il meccanismo biologico della SLT. Sono orgoglioso del fatto che siamo stati il primo gruppo a proporre la SLT come procedura primaria nel 2003 per il glaucoma...

► **D:** *Oltre al suo successo professionale, è conosciuto come una persona brillante, aperta di mente e con molti interessi sociali. Può dare un messaggio e delle raccomandazioni alle nuove generazioni che si affacciano al mondo dell'Oftalmologia?*

R: Penso che tutti noi oftalmologi, soprattutto come esperti di glaucoma, dovremmo essere molto soddisfatti della nostra meravigliosa professione. È uno dei campi più sofisticati della medicina. C'è così tanto da imparare e sviluppare; personalmente sono in un costante ricerca di avventure scientifiche e conferme, nonostante pratici oftalmologia da molto tempo. Il mio consiglio a tutti i giovani professionisti: sii curioso!!!!... Poniti le domande chiave e prova a rimuovere parte dell'ignoto con grandi idee collaborando sempre con i tuoi colleghi!!!

very important progress in the field of therapy, unique to Ophthalmology. This treatment is based on some studies that I did at Harvard and that they outlined the biological mechanism of SLT, and I am proud with the fact that we were the first group to offer SLT as a primary procedure back in 2003...

► **Q:** *Beside your professional success you are known as a brilliant person open in mind and with many social interest. Can you give a message and recommendations to the new generations now entering in the world of Ophthalmology?*

A: I think all of us in Ophthalmology, especially as Glaucoma experts, should be very pleased with our wonderful profession. It is one of the most sophisticated fields of Medicine. There is so much to learn and develop, and I am personally on a constant trip of adventure and satisfaction despite the long time I practice ophthalmology.

My recommendation to all young professionals: Be Curious!!!!... Ask yourself the key questions and try to remove some of the unknown with great ideas and collaboration of your colleagues and peers!!!



Francesca Frongia, Valentina Carta, Enrico Peiretti
Università di Cagliari



“Dry Vitrectomy” una nuova metodica per il trattamento del distacco di retina regmatogeno: studio pilota

ABSTRACT

Obiettivi: valutare la sicurezza e l'efficacia di una nuova tecnica chirurgica per la gestione del distacco di retina regmatogeno primario, che consiste in una vitrectomia localizzata in prossimità della/e rottura/e retinica/he, senza linea di infusione, associata a drenaggio del fluido sottoretinico e crioretinopessia della/e rottura/e.

Metodi: Studio prospettico multicentrico condotto presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari e l'IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma. Venti occhi affetti da distacco retinico con rottura(e) retinica(he) causale(i) nei meridiani superiori sono stati arruolati tra febbraio 2022 e giugno 2022. Pazienti con cataratta di grado ≥ 3 , afachia, opacizzazione significativa della capsula posteriore, rotture retiniche giganti, dialisi retinica, storia di trauma e PVR di grado $\geq C2$ sono stati esclusi. Tutti gli occhi sono stati sottoposti ad una vitrectomia a due porte da 25 gauge con rimozione localizzata del vitreo che circondava le rotture retiniche, seguita da iniezione di SF₆ al 20% e crioretinopessia. I tempi chirurgici sono stati registrati per ogni procedura. La miglior acuità visiva corretta (BCVA) è stata misurata alla prima valutazione e dopo 6 mesi dall'intervento.

Risultati: il successo anatomico primario a 6 mesi è stato raggiunto nell'85% dei pazienti. Non si sono verificate complicanze, ad eccezione di tre (15%) re-distacchi retinici. Il tempo medio di intervento è stato di $8,61 \pm 2,16$ minuti. Complessivamente, la differenza tra la BCVA media pre-operatoria e l'ultima BCVA media post-operatoria era statisticamente significativa ($p = 0,02$).

Conclusioni: La “Dry Vitrectomy” ha dimostrato sicurezza ed efficacia per il trattamento del distacco di retina regmatogeno, raggiungendo una percentuale di successo anatomico dell'85%. Sebbene siano necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia e il beneficio a lungo termine di questo trattamento, crediamo che questa tecnica chirurgica possa essere considerata una valida e sicura alternativa per la gestione del distacco di retina regmatogeno primario.

Keywords: distacco di retina regmatogeno; vitrectomia; chirurgia vitreoretinica; dry vitrectomy; vitrectomia via pars plana a due porte.

Introduzione

Il distacco di retina è definito come la separazione del neuroepitelio dal sottostante epitelio pigmentato retinico. Questa condizione porta ad

una deprivazione di ossigeno e nutrimento da parte dello strato dei vasi sanguigni alle cellule retiniche. La causa più comune che può portare a distacco retinico è il passaggio di fluido

dalla cavità vitreale nello spazio sottoretinico attraverso una rottura retinica (lacerazioni o fori); in questo caso si parla di distacco di retina regmatogeno, il quale rappresenta una potenziale causa di perdita completa della vista e ha un'incidenza di circa 10/100.000 [1-3]. La gestione è chirurgica e si basa sull'eliminazione della trazione vitreale e la circoscrizione della rottura retinica [4].

I principali interventi chirurgici attualmente utilizzati sono il cerchiaggio sclerale, la vitrectomia via pars plana (PPV), che possono essere eseguiti da soli o in combinazione, e la pneumoretinopessia. Sebbene alcune presentazioni cliniche possano guidare la scelta verso un approccio chirurgico piuttosto che un altro, la gestione rimane ancora controversa [5].

La pneumoretinopessia rappresenta la procedura meno invasiva e consiste nell'iniezione intravitreale di un gas espandibile e in un'ulteriore retinopessia [5]. Le complicanze intraoperatorie gravi sono rare, ma l'impossibilità di rimuovere le trazioni vitreali conferisce a questa procedura un tasso di successo medio del 69%, inferiore rispetto alle altre tecniche [6]. Pertanto, questo intervento è raccomandato solo in casi selezionati, come distacchi di retina dovuti ad una singola piccola rottura retinica o a un gruppo di rotture entro 1 ora, nelle 8 ore di orologio superiori della retina [7]. Inoltre, molti fattori, tra cui l'opacità del cristallino, un lieve emovitreo o un deficit di dilatazione, potrebbero rappresentare un limite per questa tecnica a causa della difficoltà di identificare le rotture retiniche prima dell'intervento [8].

Il cerchiaggio sclerale consiste in un approccio ab esterno attraverso il quale si ottiene la chiusura della rottura retinica e la neutralizzazione delle trazioni vitreoretiniche con il posizionamento di un cerchiaggio o di un piombaggio che indentano la sclera. Questa procedura rimane

ancora il gold standard in alcune circostanze, come nel caso di pazienti giovani e faticosi [5, 9, 10]. Tuttavia, è associata a complicanze intraoperatorie e postoperatorie non così rare peraltro (perforazione sclerale, emorragia sottoretinica, distacco di coroide, diplopia, elevato errore refrattivo, dolore cronico o esposizione dell'impianto) [5].

La PPV, introdotta da Robert Machemer intorno agli anni '70, rimuove direttamente la trazione vitreale asportando l'intero vitreo. La chiusura delle rotture retiniche è ottenuta grazie all'effetto della spinta diretta di un agente tamponante sulla retina. La minore invasività e l'affinamento della tecnica chirurgica rende questa procedura la più comunemente eseguita per il distacco di retina regmatogeno in tutto il mondo [11, 12]. Tuttavia, la vitrectomia è ancora associata ad una serie di complicanze, come la creazione di rotture retiniche iatrogene e l'aumento della pressione intraoculare (PIO) post-operatoria [5]. Inoltre, molti studi hanno dimostrato che una vitrectomia completa, che richiede un tempo prolungato all'interno della cavità vitreale, promuove una risposta infiammatoria che rappresenta un rischio per lo sviluppo di proliferazioni vitreoretiniche e aumenta i livelli di ossigeno nella camera vitreale, causando la progressione della cataratta [5, 13-15].

Per questi motivi, negli ultimi anni la ricerca scientifica si è concentrata sulla riduzione della manipolazione del vitreo e dei tempi operatori, garantendo però lo stesso livello di efficacia. Recentemente sono state descritte due tecniche simili, che consistono in una vitrectomia limitata sotto aria solo in prossimità della rottura retinica, con l'obiettivo di liberare le trazioni vitreali in quella sede e drenare il liquido sottoretinico [15, 16].

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia di una nuova tec-

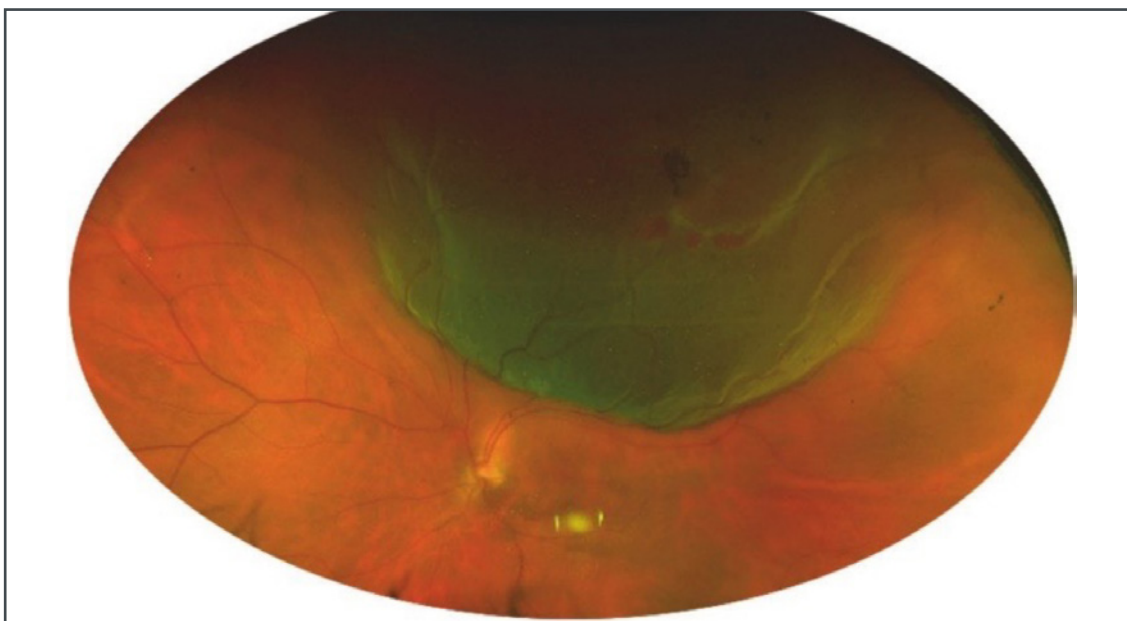


Fig. 1 - Foto fundus preoperatoria di un paziente di 22 anni. Occhio sinistro, distacco di retina superiore con multiple rotture retiniche alle ore 1 e 2 (immagine del fundus con Optos® California - Optos, Marlborough, MA, USA).

nica chirurgica per la gestione del distacco di retina regmatogeno, che consiste in una vitrectomia “dry” a due porte, quindi senza il cannello di infusione, localizzata in prossimità della/e rottura/e retinica/he e nel drenaggio del liquido sottoretinico seguito da una crioretinopessia.

Materiali e metodi

Disegno dello studio e selezione dei pazienti

Uno studio prospettico multicentrico è stato condotto presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari e l'IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma. Venti occhi di venti pazienti con distacco di retina regmatogeno sono stati inclusi nello studio tra gennaio 2022 e giugno 2022. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame oftalmologico completo in entrambi i centri per valutare se tutti i criteri di inclusione fossero soddisfatti.

I criteri di inclusione comprendevano: un distacco di retina naïve al momento della valutazione, sia macula on che macula off, coinvolgente i quadranti superiori, temporali e/o nasali e con rotture retiniche nei settori superiori (tra le ore

8 e le ore 4) (Fig. 1).

Sono stati selezionati pazienti sia pseudofachici che fachici, con una cataratta di grado ≤ 2 secondo la classificazione di Thompson [17], con qualsiasi errore refrattivo, compresa la miopia elevata. È stata tollerata una lieve emorragia vitreale localizzata, purché il disco ottico, i vasi retinici e l'intera periferia fossero chiaramente visibili.

I pazienti con qualsiasi altro tipo di distacco (essudativo, trazionale o misto) sono stati esclusi dallo studio. Altri criteri di esclusione sono stati la presenza di rotture retiniche dalle ore 5 alle ore 7, o qualsiasi rottura situata troppo posteriormente per essere trattata con la crioretinopessia. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti con cataratta di grado ≥ 3 (classificazione di Thompson [17]), pazienti afachici, pazienti con opacizzazione significativa della capsula posteriore, rotture retiniche giganti, dialisi retinica, qualsiasi storia di trauma, vitreoretinopatia proliferativa (PVR) $\geq C2$ [18], retinopatia diabetica, degenerazione maculare legata all'età o qualsiasi altra patologia retinica o maculare che

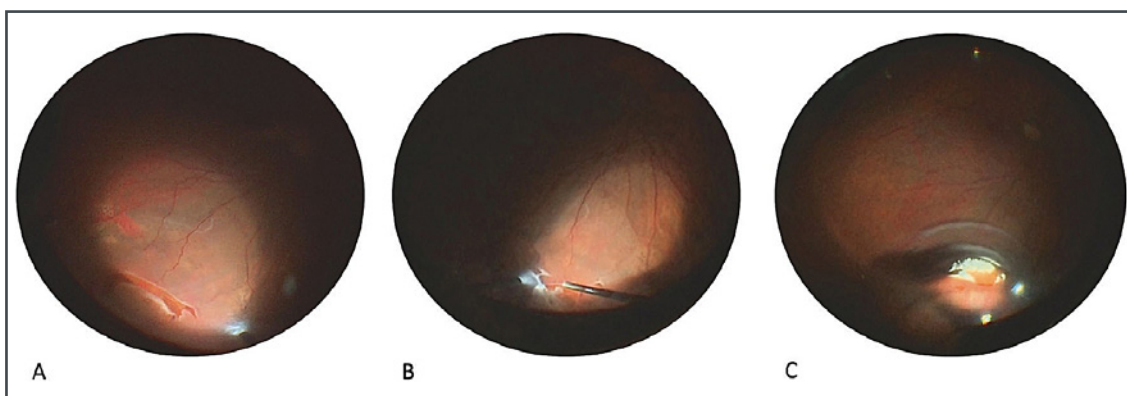


Fig. 2 - Vitrectomia a secco a due porte. Fotografie intraoperatorie che mostrano un distacco di retina superiore dell'occhio sinistro con un'ampia rottura superiore (A), trattata con una vitrectomia pars plana localizzata vicino alla rottura retinica, senza linea di infusione, associata a un drenaggio del fluido sottoretinico (B) seguito da una crioretinopessia (C).

potesse influenzare l'outcome visivo post-chirurgico. I pazienti con qualsiasi deficit cognitivo, che avrebbe potuto impedire loro di comprendere appieno la loro patologia e di assumere un posizionamento rigoroso della testa, non sono stati inclusi in questo studio pilota.

Lo studio ha aderito alla Dichiarazione di Helsinki. Il protocollo utilizzato è stato approvato da entrambi i Comitati Etici locali (NP/2022/785-1381 - VitMininv_IDstudio5098). Prima dell'arruolamento è stato ottenuto il consenso informato di tutti i partecipanti.

Tecnica chirurgica

Gli interventi sono stati eseguiti da un singolo chirurgo per ciascun centro (EP e TC) in anestesia locale (blocco paravulbare con 5 cc di lidocaina e 5 cc di bupivacaina). Le procedure chirurgiche sono state eseguite con il sistema Constellation® Vitrectomy (Alcon, Fort Worth, TX, USA) e il sistema di visualizzazione grandangolare BIOM (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germania) a Cagliari e con il Constellation® e il sistema di visualizzazione 3D NGENUITY® (Alcon, Fort Worth, TX, USA) a Roma. Dopo la disinfezione del campo chirurgico con applicazione di iodopovidone al 5% per 2 minuti, sono stati inseriti due trocar valvolati 25G a 3,5 mm

(in caso di pazienti pseudofachici) o 4 mm (in caso di pazienti fachici) dal limbus nei quadranti superotemporale e superonasale. Il distacco è stato quindi visualizzato utilizzando la fibra ottica e il sistema di visualizzazione grandangolare/3D. Come primo passo, è stata controllata la periferia retinica per identificare eventuali lesioni regmatogene o lacerazioni secondarie anche lontane dalla zona di distacco, e sono state subito trattate con crioretinopessia prima della vitrectomia. Quindi è stata eseguita una vitrectomia localizzata vicino alla rottura retinica principale con vitrectomo 25G, sotto illuminazione con fibra ottica, senza alcun sistema di infusione (velocità di taglio 10.000 cpm, vuoto massimo 650 mmHg). La vitrectomia localizzata ci ha permesso di rimuovere qualsiasi forza di trazione vitreale adiacente alla o alle rotture principali e di drenare tutto il possibile liquido sottoretinico presente (Fig. 2).

In particolare, l'aspirazione attiva con il vitrectomo è stata gestita con attenzione tramite cauto aumento del vuoto in modalità shaving al fine di rimuovere delicatamente il liquido sottoretinico. Durante questa fase, è stato fondamentale valutare l'eventuale ipotonia ed eventualmente riempire la camera vitreale con una miscela di esafluoruro di zolfo (SF6) al 20% e aria anche durante l'azione

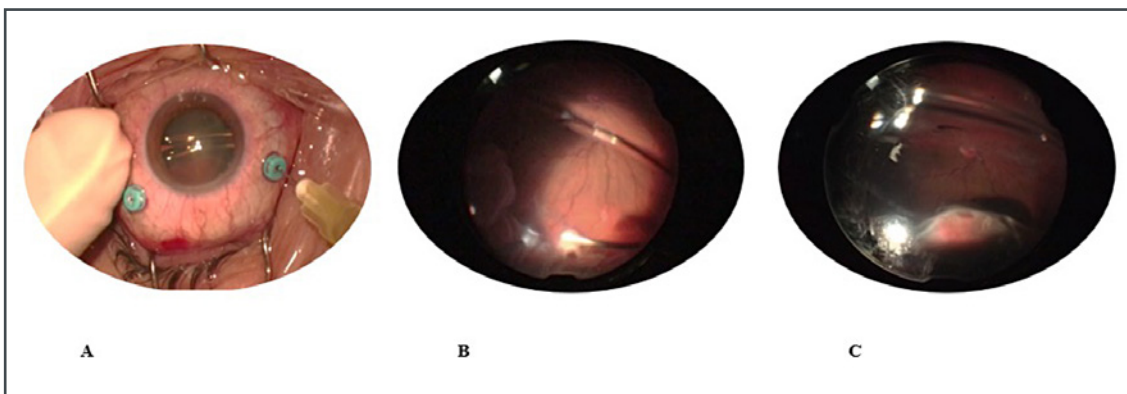


Fig. 3 - Vitrectomia a secco a due porte. Fotografie intraoperatorie che mostrano il refill della camera vitreale con una miscela di esafluoruro di zolfo (SF6) al 20% e aria (A); l'aspirazione del fluido sottoretinico con vitrectomo sotto gas (B); criotrattamento della rottura ore XII sotto gas. Nella foto B e C si evidenzia una perfetta visualizzazione della retina dopo iniezione del mezzo tamponante.

della vitrectomia come un refill della cavità oculare, per poi continuare eventualmente a rimuovere piccole trazioni ancora in essere nella zona della rottura principale anche con presenza del gas già in camera vitrea (Fig. 3). Questa fase chirurgica (vitrectomia e riempimento) è stata ripetuta da una a tre volte nella nostra coorte di pazienti, variando la quantità di miscela di gas che poteva essere utilizzato tra 2 e 10 ml. Inoltre, la perfusione dell'arteria retinica è stata attentamente controllata attraverso la visualizzazione diretta del fondo durante la procedura di vitrectomia e di riempimento. Questa manovra ci ha permesso di rimuovere ogni possibile trazione vitreale rimasta sulla rottura principale e di procedere al drenaggio del liquido sottoretinico con il vitrectomo. Una volta completata questa procedura, è stata eseguita un'ulteriore filling di SF6 al 20% per raggiungere un adeguato riempimento della cavità vitreale e la PIO è stata controllata digitalmente durante l'iniezione. Come ultima fase, è stato eseguito un criotrattamento sulla rottura retinica principale. I trocar sono stati infine rimossi, senza necessità di paracentesi, e un unguento antibiotico è stato applicato sul bulbo. Quindi, i pazienti sono stati posizionati a faccia in giù per 1 ora dopo l'intervento (come

precauzione per un eventuale residuo di fluido sottoretinico che non siamo riusciti a drenare nella fase di vitrectomia) e la PIO è stata nuovamente controllata prima della dimissione. I pazienti sono stati istruiti sul corretto posizionamento della testa per i 5 giorni successivi all'intervento, in base alla localizzazione delle rotture, ed è stato prescritto un collirio a base di associazione steroide+antibiotico quattro volte al giorno a scalare per 28 giorni.

Follow up

Le visite di follow-up sono state eseguite il giorno 1, ad 1 settimana, 1 mese, 3 mesi e 6 mesi dopo l'intervento da uno specialista di retina chirurgica in entrambi i centri. Al giorno 1, sono state eseguite una valutazione del segmento anteriore, la misurazione della PIO e l'oftalmoscopia indiretta. In alcuni casi, è stata eseguita anche una fotografia del fundus per valutare meglio il riempimento di gas (Fig. 4).

Nelle visite successive, è stata misurata l'acuità visiva meglio corretta ed è stata eseguita una tomografia a coerenza ottica (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Germania) insieme alle altre già citate valutazioni.

La progressione della cataratta entro 3 mesi

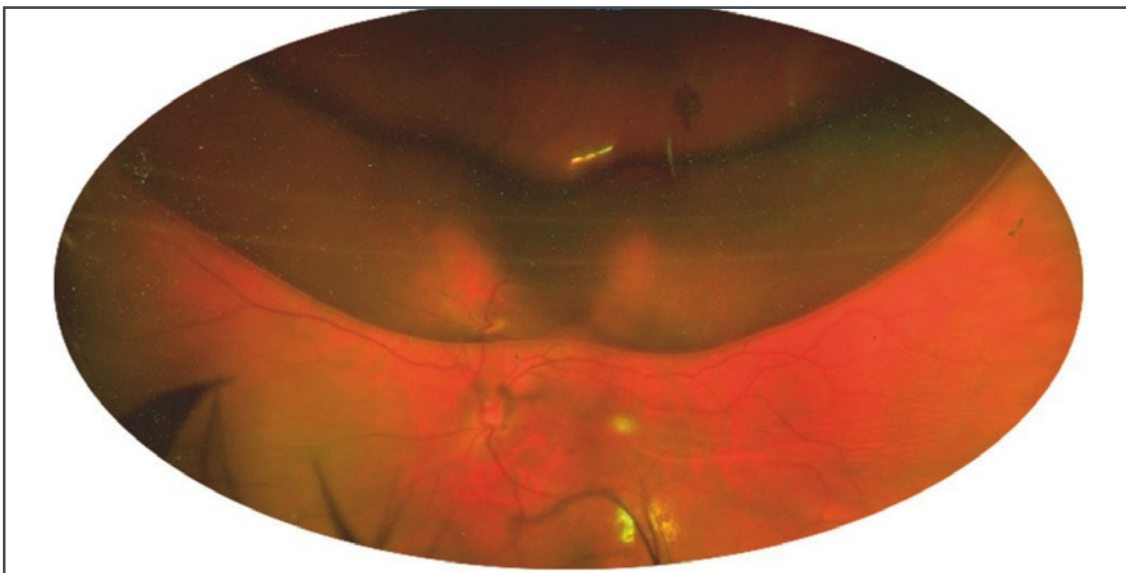


Fig. 4 - Foto fundus al giorno 1 post-operatorio. Paziente della Fig. 1, con un parziale riempimento di gas della camera vitreale (immagine del fundus con Optos® California - Optos, Marlborough, MA, USA).

dalla procedura primaria è stata attribuita all'intervento chirurgico ed è stata considerata una complicanza. Un aumento della PIO durante il follow-up è stata un'altra complicanza presa in considerazione, tenendo conto se il paziente potesse essere considerato uno steroid-responder.

Analisi statistica

I dati sono stati registrati su Microsoft Office Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) e l'analisi statistica è stata eseguita utilizzando Excel e SPSS Statistics v28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). I valori dell'acuità visiva in Snellen sono stati convertiti in valori logMAR per le analisi successive. Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per valutare la distribuzione normale di ogni variabile. Per confrontare le variabili continue prima e dopo l'intervento è stato utilizzato il test t di Student o il test di Wilcoxon rank sum. I valori $P < 0,05$ sono stati considerati significativi.

Risultati

Sono stati arruolati venti occhi di venti pazienti affetti da distacco di retina secondo i criteri di

inclusione elencati. Nove occhi (45%) erano miopi elevati con una lunghezza assiale media di 30 mm (range 26,40-35,07 mm). La durata media dell'insorgenza dei sintomi è stata di 3 giorni, con un range di 1-5 giorni. Tutti i dati demografici e preoperatori sono riepilogati nella Tabella 1. Il tempo medio di intervento è stato di $8,61 \pm 2,16$ minuti. Tutti i pazienti hanno completato il follow-up a 6 mesi. Il tasso di successo anatomico, definito come il riaccollamento della retina alla visita di follow-up finale a 6 mesi dopo un singolo intervento, è stato dell'85%. Solo tre pazienti (15%, due "macula on" e uno "macula off") non hanno raggiunto l'esito principale dello studio, mostrando tra la prima e la seconda settimana un re-distacco retinico nel primo mese. Tutti i 17 occhi (85%) che hanno ottenuto un riaccollamento retinico completo non hanno sviluppato alcuna complicanza chirurgica, come quelli (3 occhi) rioperati con vitrectomia completa che non avevano ottenuto il risultato al primo intervento (15%).

L'acuità visiva migliore corretta media preoperatoria (T0) era di 20/80 Snellen (0,61 logMAR), con un intervallo tra 20/20 e 20/4000 Snellen

Tabella 1 - Dati demografici e preoperatori	
VARIABILE ETÀ (ANNI), MEDIA (DS)	GRUPPO DI STUDIO (n = 20) 54.6 (12.56)
SESSO	
Maschio, n (%)	11 (55%)
Femmina, n (%)	9 (45%)
Occhio	
Destro, n (%)	8 (40%)
Sinistro, n (%)	12 (60%)
Stato refrattivo (ES), media (SD)	-2.86 (3.83)
Lunghezza assiale (mm), media (SD)	25.92 (2.73)
STATO DELLALENTE	
Pseudofachico, n (%)	2 (10%)
Fachico, n (%)	18 (90%)
Grado 0, n (%)	5 (27.78%)
Grado 0,5, n (%)	5 (27.78%)
Grado 1, n (%)	7 (38.89%)
Grado 2, n (%)	1 (5.56%)
STATO MACULARE	
Macula on, n (%)	11 (55%)
Macula off, n (%)	9 (45%)
Durata dei sintomi (giorni), media (SD)	3 (1.45)
Numero di rotture, media (SD)	1.6 (0.82)
Quadranti (n), media (SD)	1.5 (0.5)
BCVA PREOPERATORIA	
Complessivo (logMAR), media (SD)	0.61 (0.74)
Macula on (logMAR), media (SD)	0.08 (0.12)
Macula off (logMAR), media (SD)	1.24 (0.66)
PIO preoperatoria (mmHg), media (SD)	15.9 (2.53)

(0,00-2,30 logMAR), mentre l'acuità visiva migliore corretta post-operatoria a 6 mesi (T6) era di 20/25 Snellen (0,12 logMAR), con un intervallo tra 20/20 e 20/200.

Nel gruppo "Macula on" (11 occhi su 20, 55%), l'acuità visiva migliore corretta a T0 era di 20/25

Snellen (0,08 logMAR), con un range di 20/20 e 20/40 Snellen (0,00-0,30 logMAR). L'acuità visiva migliore corretta media post-operatoria a 7 giorni (T7d), a 1 mese (T1), 3 mesi (T3) e 6 mesi (T6) era rispettivamente di 20/20 (0,04 logMAR), 20/20 (0,00 logMAR), 20/20 (0,00 logMAR) e

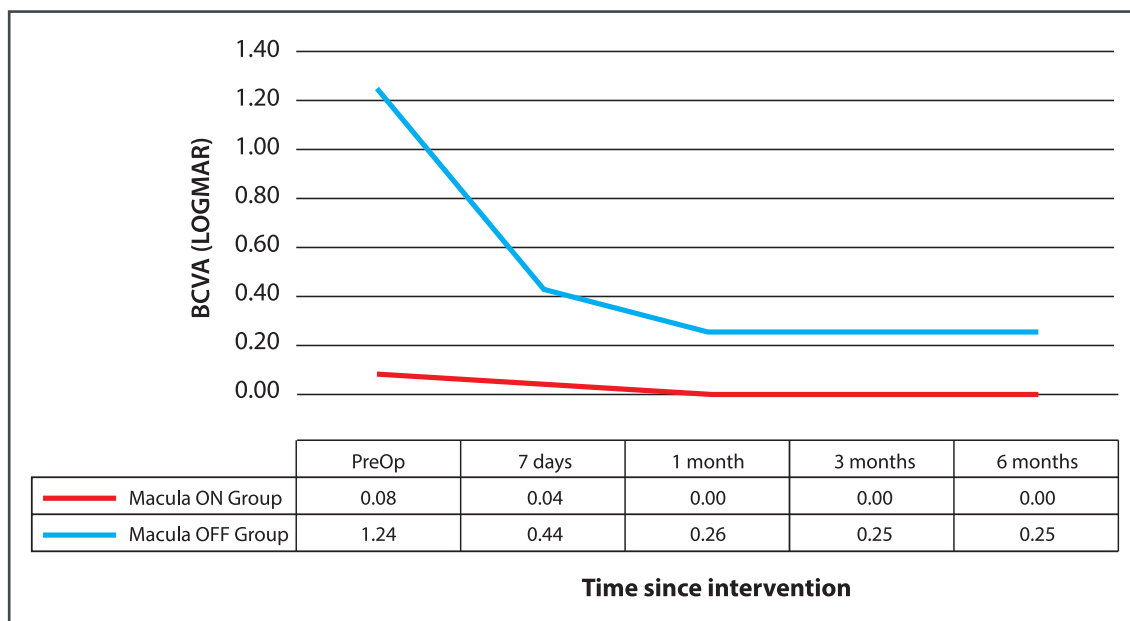


Fig. 5 - Coinvolgimento maculare nel distacco di retina regmatogeno e variazioni della BCVA. Grafico che mostra i valori medi di BCVA in unità LogMAR dal giorno 1 al mese 6 in base ai gruppi (macula-on e macula-off).

20/20 (0,00 logMAR).

La differenza tra l'acuità visiva a T0 e quella postoperatoria a T7d, T1, T3 e T6 non era statisticamente significativa ($p = 0,76$, $p = 0,17$, $p = 0,17$ e $p = 0,17$, rispettivamente) (Fig. 5).

Nel gruppo "Macula off" (9 pazienti), l'acuità visiva media preoperatoria era di 20/320 Snellen (1,24 logMAR), con un range tra 20/63 e 20/4000 Snellen (0,50-2,30 logMAR). L'acuità visiva migliore corretta media a 7 giorni, 1 mese, 3 mesi e 6 mesi era di 20/50 (0,44 logMAR), 20/32 (0,26 logMAR), 20/32 (0,25 logMAR) e 20/32 (0,25 logMAR) rispettivamente.

La differenza tra l'acuità visiva preoperatoria (T0) e quella postoperatoria a 7 giorni (T7d), 1 mese (T1), 3 mesi (T3) e 6 mesi (T6) è risultata statisticamente significativa ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$ e $p < 0,01$, rispettivamente) (Fig. 5).

L'estensione del distacco di retina era al massimo di due quadranti, con rotture singole o doppie localizzate nei settori superiori. Abbiamo registrato tre complicanze che si sono verificate entro il primo mese, tutte rappresentate da un re-distacco di retina. Due di questi pazienti

sono stati trattati con PPV standard a tre porte utilizzando SF6 al 20% e il terzo paziente è stato tamponato con olio di silicone 1000 cts.

Durante i 6 mesi di follow-up non si sono verificate altre complicanze, comprese edema maculare cistoide (EMC), nuovi distacchi vitreali posteriori, membrane epiretينية o proliferazioni vitreoretiniche (PVR).

Discussione

Sebbene si possa pensare che il sistema oculare possa fare a meno del vitreo dopo la sua rimozione mediante PPV, questo idrogel reticolato trasparente svolge un ruolo importante nell'omeostasi meccanica e molecolare dell'occhio [19-21]. Infatti, grazie alla presenza di collagene, ialuronato e alle loro interazioni, il corpo vitreo ha proprietà viscoelastiche che gli permettono di assorbire energia rapidamente e rilasciarla lentamente. Inoltre, il vitreo normale, probabilmente in relazione all'elevato livello di acido ascorbico, mantiene bassi i livelli di ossigeno [20]. L'aumento dei livelli di ossigeno nella camera vitreale dopo la vitrectomia porta a uno stress

ossidativo che può causare cataratta, glaucoma ad angolo aperto a insorgenza tardiva e PVR [22-24]. Inoltre, un altro componente del vitreo, la trombospondina, sembra essere responsabile delle sue caratteristiche antiangiogeniche e antineoplastiche [21].

In quest'ottica, una procedura vitreous-sparing potrebbe essere considerata un'opzione ragionevole nella gestione del distacco di retina regmatogeno. Tuttavia, questo tipo di procedure, come il cerchiaggio sclerale e la pneumoretinopessia, presenta alcuni problemi che rendono la PPV la procedura chirurgica più eseguita per il distacco di retina regmatogeno nella maggior parte del mondo [13].

Il cerchiaggio sclerale, sebbene studi recenti abbiano riportato un elevato tasso di successo anatomico (53-83%), rimane ancora un intervento sofisticato con un alto rischio di complicanze intraoperatorie e postoperatorie [5, 9]. Al contrario, la pneumoretinopessia è una procedura semplice e minimamente invasiva, ma in termini di efficacia, studi recenti hanno mostrato un tasso di successo primario tra il 73% e l'81%, nei pazienti fachici, mentre si abbassa negli occhi afachici e pseudo-fachici (41- 67%) [7, 25, 26]. Inoltre, nel postoperatorio è molto comune la visualizzazione di altre rotture non precedentemente identificate (12-23%) [6]. Questo aspetto sembra legato all'assenza di una visualizzazione grandangolare e alla distensione del vitreo da parte della bolla di gas che cresce in uno spazio limitato, generando trazioni in altre aree della retina e portando a nuove rotture. Pertanto, questo intervento rimane ancora raccomandato per casi selezionati, come in caso di distacco di retina regmatogeno dovuto a una singola piccola rottura retinica o a un gruppo di rotture comprese in 1 h nelle 8 ore di orologio superiori della retina [6]. Attualmente, la maggior parte dei distacchi di retina regmatogeni vengono trattati con vitrec-

tomia, che ad oggi ha un alto tasso di successo. Secondo i due grandi studi comparativi randomizzati di *Heimann et al.* (PPV contro CS) e *Hillier et al.* (PPV contro pneumoretinopessia), il successo anatomico primario della vitrectomia è stato rispettivamente del 72% e del 93% [7, 9]. Tuttavia, la PPV è associata a complicanze specifiche, come rotture retiniche iatrogene, cataratta iatrogena, EMC e aumento della PIO [23, 27-29]. Inoltre, i tempi chirurgici e le manipolazioni all'interno della camera vitrea possono influenzare i tassi di complicanze causando per esempio fototossicità [30].

Per tutti questi motivi, negli ultimi anni è stato studiato lo sviluppo di tecniche meno invasive. Nel 2018, *Bonfiglio et al.* hanno pubblicato la loro esperienza con una vitrectomia localizzata con il 94% di successo con un singolo intervento e il 100% di successo dopo ulteriori procedure in 32 occhi affetti da distacco di retina macula ON [16]. La tecnica descritta dagli autori prevede l'uso di tre trocar 25G per rimuovere le trazioni vitreali intorno alla rottura retinica sotto aria (infusione continua a 30-35 mmHg) e per drenare il liquido sottoretinico attraverso la rottura stessa, che poi viene trattata con l'endolaser. Non è stata eseguita alcuna vitrectomia centrale né "shaving" del vitreo in periferia [16]. Una procedura simile, denominata "minimal interface vitrectomy" e caratterizzata da una vitrectomia settoriale (25G) sotto aria (infusione continua a 35 mmHg), è stata descritta da *Mura et al.* [15]. A differenza della tecnica precedentemente descritta, questa procedura prevedeva una vitrectomia parziale al centro della camera vitrea per consentire un adeguato tamponamento con aria o gas (SF6). Gli autori hanno riportato un successo anatomico del 100% su 12 occhi [15].

Lo scopo del nostro studio è stato quello di sviluppare una tecnica chirurgica diversa per la gestione del distacco di retina regmatogeno, para-

gonabile alla pneumoretinopessia in termini di conservazione del vitreo e di tempistica chirurgica, e allo stesso tempo simile alla PPV a tre porte in termini di efficacia e sicurezza. Rispetto alla vitrectomia standard, la nostra procedura presenta diversi vantaggi. In primo luogo, la durata media dell'intervento di $8,61 \pm 2,16$ min, ci ha consentito di ridurre il tempo chirurgico totale. Inoltre, la nostra "Dry Vitrectomy" a due porte è una tecnica rapida che richiede un minor numero di incisioni e una minima manipolazione vitreale, con una presunta riduzione della risposta infiammatoria. Di conseguenza, nessuno dei nostri pazienti ha sviluppato PVR o infiammazione della camera anteriore durante il periodo di follow-up.

Allo stesso modo, considerando tutti i venti occhi del nostro studio, non è stato registrato alcun edema maculare cistoide (EMC) postoperatorio, che rappresenta una complicanza comune nella PPV standard [31]. In realtà, studi recenti hanno evidenziato una maggiore incidenza di EMC dopo intervento per distacco di retina trattato con PPV da sola o in combinazione con la facoemulsificazione, rispetto al cerchiaggio sclerale [31].

Probabilmente, anche l'uso della retinopessia con crioterapia piuttosto che con endolaser ha un ruolo nel ridurre il rischio di EMC postoperatorio [29]. Inoltre, la rimozione limitata del vitreo con la conservazione della ialoide, che protegge il cristallino dall'eccessiva esposizione all'ossigeno, riduce la formazione di cataratta [22]. Sebbene le complicanze precedentemente riportate potrebbero essere osservate con un follow-up più lungo, nella nostra popolazione non è stata osservata alcuna opacizzazione del cristallino né altre complicanze durante il follow-up. Inoltre, non sono state dimostrate alterazioni del vitreo posteriore nel periodo postoperatorio.

Rispetto ad altre procedure di vitrectomia loca-

lizzata [15, 16], l'innovazione della nostra "dry vitrectomy" a due porte consiste nel rimuovere il vitreo che circonda le rotture retiniche senza alcuna infusione e idratazione vitreale. Di conseguenza, si preserva il gel vitreale con la sua struttura e le sue proprietà antiossidanti in modo da ridurre l'insorgenza di infiammazione postoperatoria e, contemporaneamente, viene rimosso il vitreo colliquoato sotto la retina per creare più spazio per l'iniezione di gas e per abbreviare il tempo di riassorbimento del liquido sottoretinico. In effetti, rispetto alla pneumoretinopessia, la possibilità di rimuovere il vitreo colliquoato sotto la retina staccata crea più spazio per il gas e allo stesso tempo la sua iniezione più delicata riduce lo spostamento del vitreo residuo; inoltre, ci permette di evitare una procedura invasiva quale la paracentesi e, cosa ancora più importante, ci permette di aumentare la quantità di gas iniettato, che è fondamentale per tamponare tutte le aree criotrattate.

In conclusione, la nostra nuova tecnica ha portato all'85% di successo anatomico, con un miglioramento statisticamente significativo dell'acuità visiva nei pazienti affetti da distacco di retina macula-off. Non sono state registrate complicanze postoperatorie, ad eccezione di tre re-distacchi retinici. I limiti principali di questo studio sono il numero ridotto di pazienti arruolati, la selezione di soli distacchi di retina non complicati e il breve tempo del follow-up. Inoltre, la mancanza di monitoraggio del paziente durante il follow-up postoperatorio per garantire una posizione rigorosa della testa rappresenta un'altra limitazione. In effetti, abbiamo considerato obbligatorio questo aspetto. Sebbene siano necessari ulteriori studi, riteniamo che la nostra "dry vitrectomy" a due porte possa essere considerata una valida alternativa per il trattamento del distacco di retina primario, con un elevato profilo di efficacia e sicurezza.

REFERENCES

1. Day S, Grossman DS, Mruthyunjaya P, Sloan FA, Lee PP. Esiti a un anno dall'intervento chirurgico per il distacco della retina tra i beneficiari di Medicare. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:338-45.
2. Saidkasimova S, Mitry D, Singh J, Yorston D, Charteris DG. Il distacco della retina in Scozia è associato alla ricchezza. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:1591-4. <https://bjo.bmj.com/content/93/12/1591>.
3. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Holz FG, Finger RP. Incidenza del distacco retinico regmatogeno in Europa - revisione sistematica e meta-analisi. *Oph- thalmologica.* 2019;242:81-6.
4. Williamson TH. Capitolo 8 - Distacco regmatogeno della retina. In: Williamson Thomas H, editore. *Chirurgia vitreoretinica.* 2a ed. Heidelberg: Springer Berlin; 2013. p. 181-230.
5. Sultan ZN, Agorogiannis EI, Iannetta D, Steel D, Sandinha T. Distacco retinico regmatogeno: una revisione della pratica attuale nella diagnosi e nella gestione. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;5:e000474. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083551>.
6. Chronopoulos A, Hattenbach L-O, Schutz JS. Retinopessi pneumatica: una rivalutazione critica. *Surv Ophthalmol.* 2021;66:585-93.
7. Hillier RJ, Felfeli T, Berger AR, Wong DT, Altomare F, Dai D, et al. Studio randomizzato sulla retinopessi pneumatica rispetto alla vitrectomia per la gestione del distacco retinico primario regmatogeno (PIVOT). *Oftalmologia.* 2019;126:531-9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.11.014>.
8. Gupta D, Ching J, Tornambe PE. Rotture retiniche clinicamente non rilevate che causano distacco di retina: una revisione delle opzioni di gestione. *Surv Ophthalmol.* 2018;63:579-88.
9. Heimann H, Bartz-Schmidt KU, Bornfeld N, Weiss C, Hilgers R-D, Foerster MH. Fibbia sclerale rispetto alla vitrectomia primaria nel distacco retinico regmatogeno: uno studio clinico prospettico randomizzato multicentrico. *Oftalmologia.* 2007;114:2142-54.
10. Fallico M, Alosi P, Reibaldi M, Longo A, Bonfiglio V, Avitabile T, et al. Il buckling sclerale: una revisione degli aspetti clinici e dei concetti attuali. *J Clin Med.* 2022;11:314. <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/2/314>.
11. Gupta B, Neffendorf JE, Williamson TH. Tendenze e modelli emergenti di pratica nella chirurgia vitreoretinica. *Acta Ophthalmol.* 2018;96:e889-90.
12. Ramulu PY, Do DV, Corcoran KJ, Corcoran SL, Robin AL. Uso delle p r o c e d u r e retiniche nei beneficiari di Medicare dal 1997 al 2007. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128:1335-40.
13. Jackson TL, Donachie PHJ, Sparrow JM, Johnston RL. United Kingdom National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery: report 1; case mix, complicanze e cataratta. *Eye (Lond).* 2013;27:644-51.
14. Holekamp NM, Bai F, Shui Y-B, Almony A, Beebe DC. La retinopatia diabetica ischemica può proteggere dalla cataratta nucleare sclerotica. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:543-50.e1.
15. Mura M, Engelbrecht L, de Smet MD, Schatz P, Iannetta D, Semidey VA, et al. Vitrectomia con interfaccia minima per il distacco retinico regmatogeno con una singola rottura in pazienti giovani. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19:100739. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100739>.
16. Bonfiglio V, Toro MD, Longo A, Avitabile T, Rejdak R, Nowomiejska K, et al. Tecnica di vitrectomia modificata per il distacco di retina faticoso regmatogeno con rottura intermedia. *J Ophthalmol.* 2018;2018:6127932.
17. Thompson JT, Glaser BM, Sjaarda RN, Murphy RP. Progressione della sclerosi nucleare e risultati visivi a lungo termine della vitrectomia con fattore di crescita trasformante beta-2 per i fori maculari. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:48-54.
18. Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM, Irvine AR, Lean JS, Michels RM. Una classificazione aggiornata del distacco di retina con vitreoretinopatia proliferativa. *Am J Ophthalmol.* 1991;112:159-65.
19. Foulds WS. Il vitreo è davvero necessario? In: Sebag J, editore. *Vitreo: in salute e malattia.* New York, NY: Springer; 2014.
20. Shui Y-B, Holekamp NM, Kramer BC, Crowley JR, Wilkins MA, Chu F, et al. Lo stato gel del vitreo e il consumo di ossigeno dipendente dall'ascorbato: relazione con l'eziologia della cataratta nucleare. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:475-82.
21. Sheibani N, Sorenson CM, Cornelius LA, Frazier WA. La trombospodina-1, un inibitore naturale dell'angiogenesi, è presente nel vitreo e nell'umor acqueo ed è modulata dall'iperglicemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;267: 257-61.
22. Holekamp NM, Shui Y-B, Beebe DC. L'intervento di vitrectomia aumenta l'esposizione a l l ' ossigeno del cristallino: un possibile meccanismo di formazione della cataratta nucleare. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:302-10.
23. Chang S. LXII Edward Jackson lecture: glaucoma ad angolo aperto dopo vitrectomia. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:1033-43.
24. Yang I-H, Lee J-J, Wu P-C, Kuo H-K, Kuo Y-H, Huang H-M. Lo stress ossidativo ha potenziato la transizione epiteliale-mesenchimale indotta dal fattore di crescita trasformante-β2 attraverso il ligando chemochinico 1 sulle cellule ARPE- 19. *Sci Rep.* 2020;10:4000. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60785-x>.

25. Tornambe PE, Hilton GF. Retinopessi pneumatica. Uno studio clinico multicentrico randomizzato e controllato che confronta la retinopessi pneumatica con il buckling sclerale. Il gruppo di studio sul distacco di retina. *Oftalmologia*. 1989;96:772-83. Discussion 784.
26. Chan CK, Lin SG, Nuthi ASD, Salib DM. Retinopessi pneumatica per la riparazione dei distacchi di retina: una revisione completa (1986-2007). *Surv Ophthalmol*. 2008;53:443-78.
27. Jalil A, Ho WQ, Charles S, Dhawahir-Scala F, Patton N. Rotture retiniche iatrogene nella vitrectomia pars plana 20-G contro 23-G. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:1463-7. <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2299-2>.
28. Elhousseini Z, Lee E, Williamson TH. Incidenza del contatto con la lente durante la vitrectomia della pars plana ed esiti della successiva chirurgia della cataratta. *Retina*. 2016;36:825-9. https://journals.lww.com/retinajournal/Fulltext/2016/04000/INCIDENCE_OF_LENS_TOUCH_DURING_PARS_PLANA.24.aspx.
29. Merad M, Vêrité F, Baudin F, Ghezala IB, Meillon C, Bron AM, et al. Edema maculare cistoide dopo riparazione del distacco retinico regmatogeno con vitrectomia pars plana : tasso, fattori di rischio ed esiti. *J Clin Med*. 2022;11:4914.
30. van den Biesen PR, Berenschot T, Verdaasdonk RM, van Weelden H, van Norren D. Endoilluminazione durante la vitrectomia e soglie di fototossicità. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:1372-5.
31. Gharbiya M, Visioli G, Iannetti L, Iannaccone A, Tamburrelli AC, Marengo M, et al. Confronto tra buckling sclerale e vitrectomia nell'insorgenza di edema maculare cistoide e membrana epiretinica dopo riparazione del distacco retinico regmatogeno. *Retina*. 2022;42:1268-76.



Potenziali linee guida per l'intervento di facoemulsificazione nel paziente ipovedente e norme di riabilitazione visiva

Abstract: La cataratta riduce la qualità della visione nei pazienti ipovedenti, già portatori di handicap visivo. Dopo una attenta valutazione della letteratura, vengono poste le basi per la formulazione di potenziali linee guida che consentano il raggiungimento del miglior risultato riabilitativo in tale contesto.

Parole chiave: Ipovisione, patologie neuroretiniche, facoemulsificazione, IOL, riabilitazione visiva, visione per vicino.

Background

La riabilitazione visiva è un processo terapeutico finalizzato a migliorare o ripristinare le capacità visive di un individuo che abbia subito un danno o una perdita parziale delle performance visive e pertanto definito ipovedente, in modo da supportarlo più efficacemente nello svolgimento delle attività quotidiane, sociali e lavorative, massimizzandone l'indipendenza e la qualità della vita (Leat, et al., 1999; van Nispen, et al., 2020).

Tale riabilitazione si concentra su tre punti fondamentali (Trauzettel-Klosinski, 2011; Antal and Sabel, 2019):

- recupero della funzione visiva residua,

- adattamento alle nuove condizioni visive
- ottimizzazione dell'uso del residuo visivo e associato alla sovra-stimolazione degli altri organi di senso

Le cause di ipovisione più frequenti sono la degenerazione maculare correlata all'età, la miopia degenerativa, le eredodistrofie come la retinite pigmentosa, la distrofia dei coni e la degenerazione di Stargardt, il glaucoma e le otticopatie atrofici, la retinopatia diabetica (GBD 2019).

La riabilitazione visiva prevede oltre all'uso di strumenti speciali come prismi, lenti e apparecchiature elettroniche (Kaur and Gurnani, 2023; Virgili et al., 2018), l'utilizzo di specifiche tec-

niche di neuromodulazione atte a stimolare il cervello e la neuroretina (*Antal and Sabel, 2019; Limoli, et al. 1999*), finalizzate alla formazione di neosinapsi, alla riduzione dei fenomeni di inibizione postsinaptica, alla sincronizzazione dei segnali, alla riduzione dei “rumori di fondo”. Inoltre, prevede l’impiego di tecniche farmacologiche (*Brieger, et al., 2012*) e cellulari (*Zarbin, 2019; Limoli, et al. 2020; 2021*) atte a garantire il neuroenhancement delle cellule target, attraverso la riattivazione mitocondriale, la riduzione degli effetti infiammatori della patologia retinica, il miglioramento emoreologico, il contenimento dello squilibrio ossido-riduttivo, e in ultima analisi dell’apoptosi cellulare conseguente. Questi approcci aiutano a migliorare la funzione visiva, e a contenere la progressione di alcune malattie. Gli ipovedenti sono spesso anziani e la patologia neuroretinica coesiste quasi sempre con una cataratta in un qualunque stadio evolutivo: la qualità visiva si riduce non solo per la patologia di fondo, ma potenzialmente anche per l’evoluzione della cataratta.

Per fare un esempio, la degenerazione maculare correlata all’età, che è la più frequente causa di ipovisione nell’anziano, è alla base della compromissione visiva nel 10% delle persone di età superiore ai 65 anni e nel 30% di quelle al di sopra dei 75 anni. Se l’AMD è associata a cataratta, sopra i 64 anni la vista è compromessa nel 74% dei casi (*Gheorghe, et al. 2015; Guymer and Campbell, 2023*).

Anche nel caso di pazienti più giovani, divenuti ipovedenti per miopia elevata o per retinite pigmentosa, può essere necessario affrontare un intervento chirurgico con facoemulsificazione. La facoemulsificazione con l’impianto della IOL più opportuna può addirittura semplificare il modo di vedere del paziente ipovedente (*Tennant and Connolly, 2002*), anche se non vanno sottovalutati i rischi che la procedura

chirurgica ha nei confronti della patologia neuroretinica sottostante.

Alla luce di quanto su esposto, può essere utile redigere delle linee guida di riferimento finalizzate al conseguimento del miglior risultato possibile, nei tempi più opportuni, per l’esecuzione dell’intervento di cataratta ed il successivo percorso riabilitativo nei pazienti affetti da ipovisione (*Ku, et al., 2011; Mönestam and Wachtmeister, 1997; Limoli, et al., 2009*).

Premesse di carattere fisio-patologico

La retina è costituita da un complesso microambiente dove avvengono le reazioni biochimiche necessarie a trasformare uno stimolo luminoso in uno stimolo neuroelettrico che poi si propaga attraverso il nervo ottico fino alla corteccia occipitale dove inizia la sua interpretazione (*Masland, 2001; Hurley, 2021*)

Per elaborare dei potenziali d’azione la retina necessita di cellule funzionali, che per essere tali, devono disporre di:

- *un adeguato flusso ematico,*
- *un corretto microambiente privo di citochine infiammatorie,*
- *un equilibrato apporto di glucosio e di ossigeno,*
- *una corretta idratazione della matrice intra ed extra-cellulare,*
- *un adeguato numero di mitocondri,*
- *vie di segnalazione efficaci,*
- *una corretta trascrizione del DNA e della conseguente sintesi proteica a livello ribosomiale.*

La retina, però, rappresenta un ambiente estremamente ossidativo, innanzitutto perché riceve luce, poi perché, per mantenere attive le funzioni visive, deve produrre molta energia, sfruttando la fosforilazione ossidativa con conseguente formazione di specie reattive dell’ossigeno (ROS).

Le ROS sono capaci di modulare, entro certi limiti, la funzione visiva (*Chan, et al., 2019*), regolando il metabolismo cellulare o la trascrizione genica, intervenendo nelle reazioni immunitarie, o nella regolazione vascolare.

Sebbene le ROS svolgano ruoli fisiologici importanti, una loro eccessiva produzione può portare a danni cellulari e contribuire allo sviluppo di varie patologie, o alla progressione di quelle esistenti (*Chan, et al., 2020*).

In caso di metabolismo ridotto, come nelle patologie alla base di stati di ipovisione, si innescano stress ossidativo (*Cai and McGinnis, 2012; Ozawa, 2020; Lenin, et al., 2018; Nebbioso, et al., 2022*), accentuato dalla luce e dalle manovre chirurgiche.

Si accumulano acidi grassi polinsaturi (PUFA), si innescano processi autofagici anomali, depositi amiloidi subendoteliali, disregolazione del complemento, alterata trascrizione genica.

Si registrano danni alle membrane citoplasmatiche e alle catene di DNA, da cui si innescano processi di parainfiammazione e apoptosi. Cellule infiammatorie come la microglia vengono richiamate in modo chemiotattico, si cronizza lo stato parainfiammatorio con ulteriore riduzione del metabolismo, aumento del disequilibrio ossidativo e progressione sempre più importante della patologia (*Léveillard and Sahel, 2016; Lee, et al., 2021*).

Pertanto, il mantenimento di un equilibrio redox adeguato è essenziale per la stabilizzazione della patologia retinica.

Il paziente ipovedente deve utilizzare con la propria fissazione le cellule e le aree a più alta funzionalità residua.

Ma la formazione della cataratta ostacola tale possibilità riducendo ulteriormente l'autonomia del paziente.

La facoemulsificazione perfeziona la focalizzazione su tali aree migliorando la qualità del

campo di lettura e riducendo la percezione della dimensione dello scotoma.

TOPIC 1: Stabilizzare la retina

Prima di affrontare il tema della chirurgia in senso stretto è necessario riflettere su come questa si svolga in un occhio dove è in atto una patologia neuroretinica grave, responsabile di disabilità visiva.

- *La chirurgia può essere utile o pericolosa al riguardo?*
- *Possiamo intervenire limitando i danni e come?*
- *Ci sono differenze di approccio tra le varie cause di ipovisione?*

Considerando la delicatezza degli equilibri redox nella retina sana e ancor più in quella patologica, contrassegnata oltretutto da fenomeni para-infiammatori, la stabilizzazione neuroretinica deve essere prioritaria rispetto alla chirurgia della cataratta, in modo da prevenire la riacutizzazione o la progressione della patologia neuroretinica di fondo.

Esistono delle precauzioni generali e altre specifiche a seconda della patologia.

Innanzitutto, dobbiamo interrompere il circolo vizioso dello squilibrio ossidativo utilizzando di base sostanze come vitamina A, E, C; minerali come Rame, Selenio, Zinco, enzimi come Catalasi, Glutazione persossidasi e reduttasi, Carotenoidi, α -lipoico, Superossidodismutasi (*Medori, et al., 2022; Kiser and Palczewski, 2016*).

Poi dobbiamo contenere la para-infiammazione retinica utilizzando, anche prima dell'intervento, antinfiammatori non steroidei (FANS) o molecole che riducono il livello di para-infiammazione retinica (*Rodrigues, et al., 2016; Benlloch-Navarro, et al., 2019; Li, et al., 2012; Franzone, et al., 2021*).

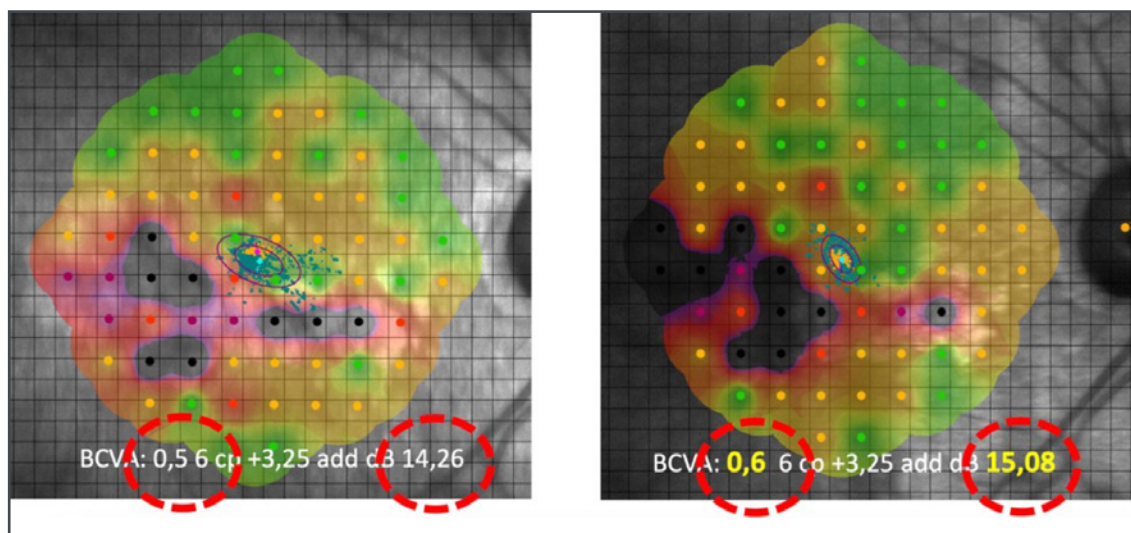


Fig. 1 - Occhio affetto da degenerazione maculare secca (dry AMD). Microperimetria eseguita prima e dopo un mese dall'intervento di impianto mesenchimale autologo (LRRT). BCVA: best-corrected visual acuity, migliore acuità visiva corretta; cp: corpi di stampa, dB: deciBel

In casi specifici possono essere impiegati trattamenti basati sulle proprietà del secretoma mesenchimale, generato da impianti mesenchimali autologhi (ADSC, adipociti stromali, piastrine concentrate o PRP, risultati moderatamente efficaci nelle forme atrofiche iniziali della neuroretina (Limoli, et al., 2020, 2021; Shen, 2020; Usategui-Martín, et al., 2022; Jha, et al., 2022). L'impatto sulle cellule target di fattori di crescita, molecole di micro-RNA e organuli mitocondriali, contenuti nel secretoma, attraverso il loro effetto immunomodulatore, antiossidante, anti-apoptotico ed emoreologico contribuisce ad aumentare la resistenza della neuroretina agli stimoli ossidativi ed infiammatori in corso di di chirurgia della cataratta: la sensibilità analizzata con microperimetria migliora (Fig. 1).

La stabilizzazione della retina va ricercata sempre anche nelle forme tendenzialmente essudative, come avviene nella retinopatia diabetica e nella degenerazione maculare.

Prima della chirurgia è necessario valutare oltre all'uso dei già citati FANS in collirio per controllare le spinte infiammatorie, le terapie intravitreali più opportune (anti-VEGF o steroidee).

(Kauppinen, et al. 2016; Arrigo, et al., 2022; Racic, et al., 2021; Fogli, et al., 2018).

TOPIC 2: Comprendere e documentare il caso clinico

In passato, per timore di accelerare la progressione della patologia neuroretinica nel paziente ipovedente, l'intervento non veniva eseguito o veniva procrastinato, rendendolo in realtà solo più complesso.

L'oculista deve invece riflettere sul timing corretto del trattamento della patologia di fondo, oltre che della chirurgia. Ma deve anche valutare i rischi potenziali e i benefici visivi auspicabili che questa può apportare.

Il miglioramento delle tecniche chirurgiche, che comportano oggi minori tempi operatori e un recupero più rapido, e la disponibilità di terapie antinfiammatorie, antiossidanti, anti-VEGF, terapie cellulari e neurotrofiche, hanno influenzato positivamente il decorso dei pazienti sottoposti a intervento di cataratta migliorandone l'outcome anatomico e funzionale.

Dunque, il paziente ipovedente, quando la visione è ulteriormente compromessa da una cata-

ratta, va sempre operato.

Oltre a permettere un buon controllo sulla retina, l'intervento influenza positivamente la riabilitazione visiva del paziente.

E' buona norma, tuttavia, non sopravvalutare le aspettative del paziente, in quanto il miglioramento, a volte più che sensibile, potrebbe essere contenuto. Inoltre, non vanno sottointese le implicazioni relative alla eventuale progressione della patologia neuroretinica sottostante.

Tutto ciò deve emergere nel colloquio che precede la chirurgia e deve far parte del consenso informato che dovrebbe essere aggiornato quando coesiste la necessità di una facoemulsificazione in corso di ipovisione.

In sintesi:

- *Che esami facciamo per capire cosa può essere migliorato e cosa non deve essere peggiorato?*
- *Ci sono delle differenze di comportamento a seconda delle patologie sottostanti?*

Fondamentale è l'OCT nelle maculopatie e nella retinopatia diabetica per escludere o determinare la presenza di neovascolarizzazioni, essudazioni o edema intraretinico; o nei glaucomi e nelle otticopatie per determinare il grado evolutivo della patologia; OCT e retinografia sono molto utili nella retinite pigmentosa, degenerazione di Stargardt, retinopatia diabetica e retinopatia miopica, per escludere complicanze retiniche e individuare la quantità cellulare residua o la vascolarizzazione coroideale.

Risulta molto utile anche lo studio della sensibilità e della stabilità della fissazione mediante microperimetria, più predittiva rispetto all'analisi perimetrica, che ci permette di valutare l'impatto della facoemulsificazione sulla compromissione visiva durante i controlli post-operatori.

Dobbiamo dunque tenere conto di alcune peculiarità cliniche a seconda della patologia con-

siderata e dei rischi che ne possono derivare durante e dopo la chirurgia (Zhu, et al., 2017; Peterson, et al., 2018). L'attività chirurgica aumenta lo stress ossidativo con danni alle cellule endoteliali del microcircolo, disfunzione mitocondriale, infiammazione retinica e liberazione nel microambiente retinico di numerose citochine come VEGF (Ang-2), NFkB, MCP, TNFα, MCP-1, ICAM-1, GFAP.

Di seguito, una breve analisi della letteratura circa la facoemulsificazione in presenza delle principali patologie responsabili di una condizione di ipovisione.

Cataratta e diabete

La chirurgia della cataratta può essere associata a complicanze che minacciano la vista nella popolazione diabetica, come l'edema maculare diabetico (DME), l'edema maculare postoperatorio, la progressione della retinopatia diabetica e l'opacizzazione capsulare posteriore (Zhu, et al., 2017; Peterson, et al., 2018).

Nel diabetico l'iperglicemia favorisce l'incremento di AGES, PKC, IGF e VEGF.

Inoltre aumenta lo stress ossidativo. La progressione viene favorita (Kang and Yang, 2020; Wu, et al., 2018).

Le manovre chirurgiche favoriscono lo stress di iride e corpi ciliari, inoltre aumentano lo stress foto-ossidativo e lo stress meccanico sul vitreo con conseguente formazione di IL-1, IL-6, TNF-α, VEGF.

Tali cambiamenti inducono un aumento del leakage vascolare della barriera emato-retinica già compromessa dall'elevato stress ossidativo. Si è evidenziato che il 70% degli edemi maculari diabetici peggiorano con un picco nel primo mese postoperatorio (Fig. 2) (Azhan, et al. 2021; Grzybowski, et al., 2019).

Esistono dei fattori predittivi negativi come la ridotta perfusione del plesso capillare maculare

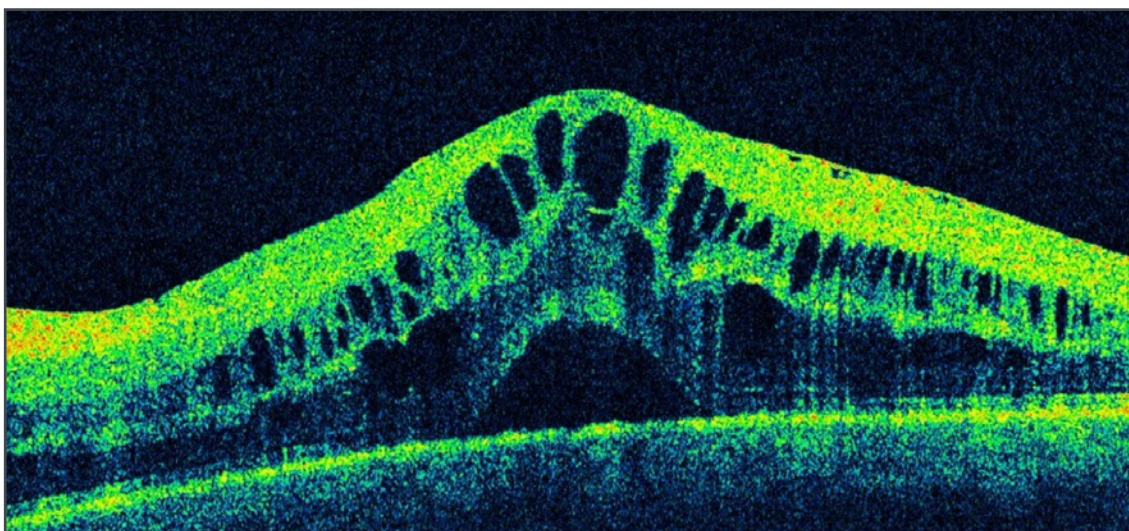


Fig. 2 - Pur in presenza di una buona chirurgia è possibile che nei 12 mesi successivi alla facoemulsificazione si sviluppi edema maculare cistoide.

interno ed esterno, la presenza di spots retinici iper-riflettenti (HRS), la presenza di un distacco sieroso retinico (SRD), l'irregolarità della zona ellissoidale (EZ), uno spessore retinico centrale ≥ 600 micron

Per contrastare tale essudazione possiamo ricorrere a FANS, farmaci anti-VEGF, che agiscono sulla permeabilità vascolare (Go, et al., 2021; Urias, et al. 2017; Wang, et al., 2021), steroidi intravitreali a lento rilascio (Montrone Land Macinagrossa, 2021), anche in fase intra-operatoria.

In ultima analisi, in presenza di una retinopatia diabetica, è fondamentale impostare una adeguata terapia farmacologica in previsione di un intervento per la estrazione di cataratta. Infatti, il miglioramento visivo ottenibile con facoemulsificazione può essere vanificato dalla progressione di EMD "early" che non va sottostimato.

Cataratta e retinite pigmentosa

La cataratta è riconosciuta come una delle più comuni complicanze in corso di retinite pigmentosa (RP).

L'opacità del cristallino, prevalentemente sottocapsulare posteriore (PSC), si verifica nella

fase intermedia del decorso della malattia, con sintomi e segni clinici evidenti. Il sintomo principale è l'abbagliamento, soprattutto in piena luce (Hong, et al., 2020). In base alla contrazione del campo visivo, anche la perdita di trasparenza di una piccola parte del cristallino può portare a una riduzione sproporzionata dell'acuità visiva (Andjelic, et al., 2017). Inoltre, rispetto all'età media in cui viene praticato l'intervento per la cataratta legata all'età (72-74 anni) (Yoshida, et al., 2015), il tempo di intervento nella RP è più precoce, con un'età media dai 30 ai 63 anni a seconda dei vari studi riportati (Bastek, et al., 1982, Hong, et al., 2020; Yoshida, et al., 2015; Bayyoud, et al., 2013).

Nella RP è presente una componente parainfiammatoria che favorisce anche altre complicazioni come l'edema maculare cistoide, le alterazioni dell'interfaccia vitreo-retinica e il foro lamellare. L'incidenza di complicanze intra e postoperatorie è più elevata nei pazienti con RP rispetto a quelli senza RP, tra cui danni retinici fototossici intraoperatori, opacizzazione capsulare posteriore precoce (PCO), sindrome da contrazione capsulare (CCS), edema maculare cistoide pseudofachico (PCME), aumento della pressione in-

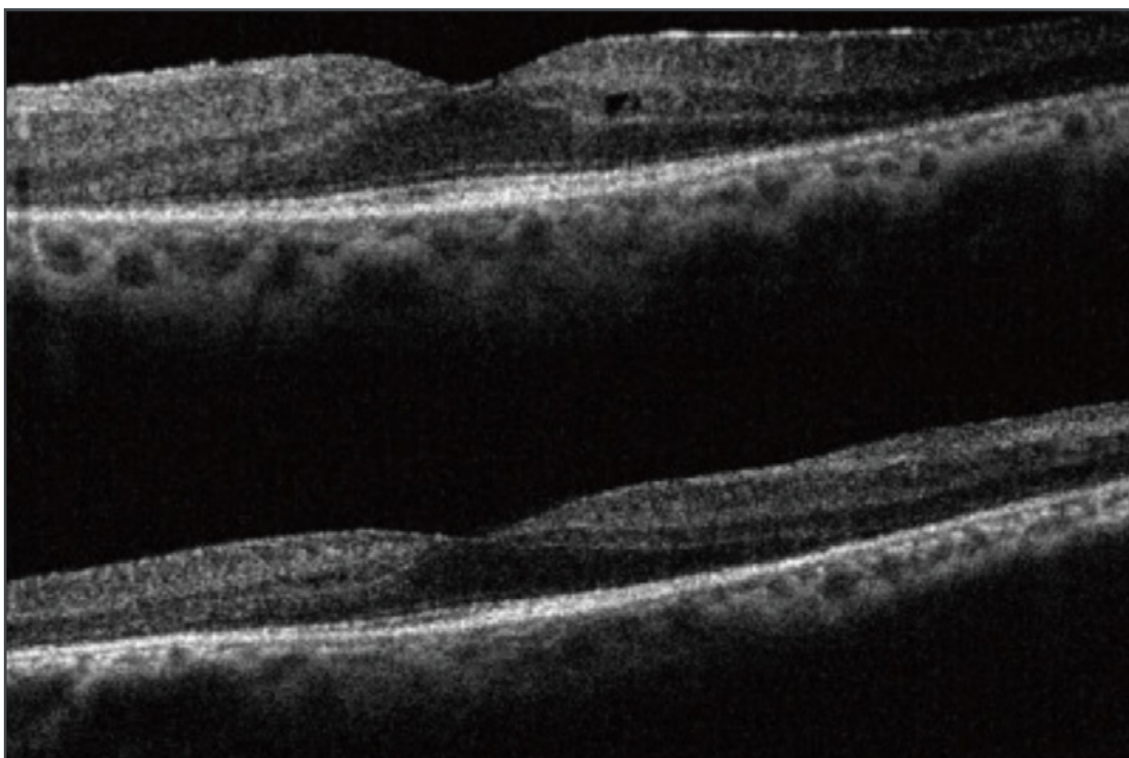


Fig. 3 - Nella figura in alto l'ellissoide foveale è ben rappresentato indice di buona prognosi visiva dopo intervento di facoemulsificazione di cataratta; nella figura in basso l'ellissoide è meno evidente e la prognosi visiva postchirurgica sarà meno performante.

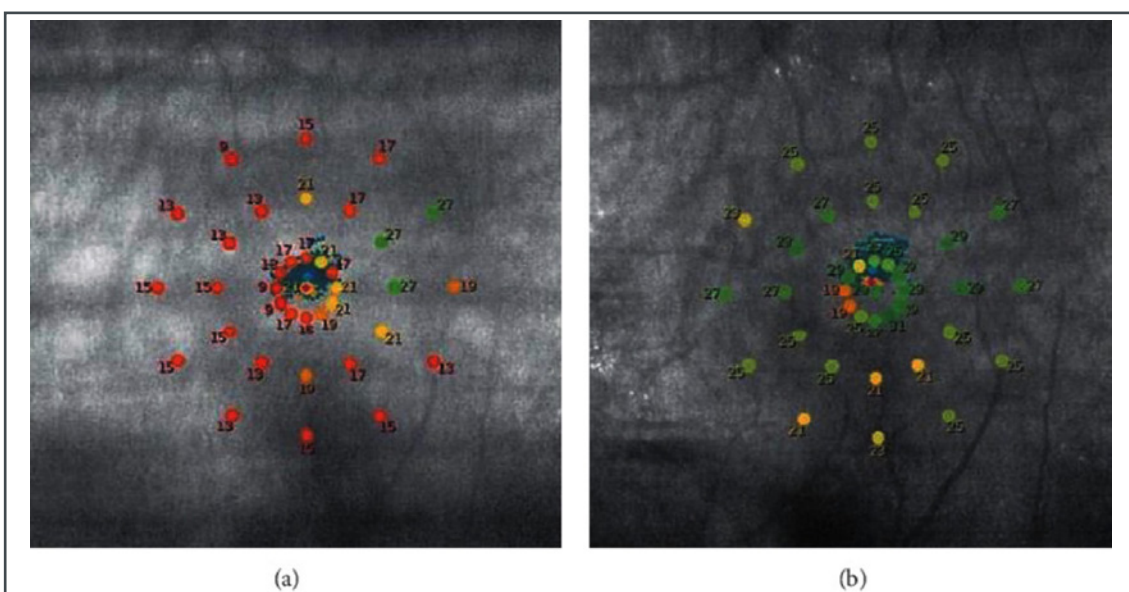


Fig. 4 - Retinite pigmentosa: microperimetria prima (a) e dopo (b) l'intervento di cataratta (Miura, et al., 2021).

traoculare (IOP) postoperatoria e dislocazione della lente intraoculare (Davies and Pineda, 2017).

Tutto ciò, suggerisce la necessità di un attento monitoraggio per evitare gli effetti negativi delle

possibili complicazioni chirurgiche.

La stabilizzazione retinica, specie in previsione di facoemulsificazione, va sempre cercata (Zhao, et al., 2019; Chen, et al., 2021; Zhang, et al., 2022; Limoli et al., 2020).

Ovviamente, una buona o ridotta acuità visiva preoperatoria associata a una zona ellissoidale conservata predice un buon esito postoperatorio, mentre un assottigliamento maculare predice un esito meno performante (Fig. 3) (*Yoshida, et al., 2015, He, et al., 2022*).

Gli studi di metanalisi volti a valutare l'impatto della luce sulla retina dopo chirurgia della cataratta non hanno chiarito se possa esserci una maggior progressione della malattia dopo chirurgia (*He, et al., 2022*).

Alcuni studi affermano che non c'è una correlazione tra facoemulsificazione e maggior progressione della RP, dipendendo questa unicamente dalla tipologia genetica (*De Rojas, et al., 2017*).

La chirurgia va sempre affrontata meticolosamente perché è dimostato essere in grado di dare un significativo miglioramento della BCVA e della sensibilità visiva (Fig. 4) (*Miura, et al., 2021*) senza che questa acceleri il decorso della patologia (*ConChatterjee, et al., 2021*).

Tale miglioramento dura mediamente 9 anni nonostante la progressione di fondo della RP (*Miura, et al., 2021*).

Cataratta e degenerazione maculare legata all'età

La terapia chirurgica nei pazienti con degenerazione maculare legata all'età deve essere preceduta da un'attenta valutazione dell'attività della malattia retinica e delle performance visive prima dell'intervento, in modo da prevederne in modo più realistico possibile i potenziali benefici e soddisfare le aspettative del paziente.

La letteratura ha infatti messo in evidenza che la chirurgia della cataratta garantisce, oltre ad un miglioramento soggettivo, un incremento dell'acuità visiva, anche se strettamente condizionato dalla gravità del danno maculare (*Huynh, et al. 2014, Stock, et al. 2015, Ma, et al., 2015*):

forme avanzate di maculopatia rappresentano un fattore prognostico meno soddisfacente sul recupero funzionale.

Relativamente alla possibilità di scompenso della patologia retinica in seguito a chirurgia della cataratta occorre anche precisare che in passato gli studi epidemiologici con lungo follow-up, eseguiti in era pre anti-VEGF, rilevavano effettivamente un aumento del rischio di incidenza e progressione della AMD sia essudativa che atrofica dopo chirurgia (*Klein, 2009*).

Tuttavia, i risultati degli studi epidemiologici riguardanti queste associazioni sono stati incoerenti (*Sutter, et al., 2007; Baatz, et al., 2008; Cugati, et al., 2006; Ho, et al., 2008*) e studi più recenti hanno dimostrato che la pseudofachia non è un fattore di rischio per entrambe le forme avanzate di AMD.

Non esistono allo stato attuale evidenze definitive sulla chirurgia della cataratta come fattore di rischio per l'aumento d'incidenza o di progressione della AMD o di viraggio della forma atrofica in neovascolare (*Bhandari and Chew, 2022; Yang, et al., 2022; Bhandari, et al., 2021*). Il quadro retinico deve essere definito prima della chirurgia, la retina del maculopatico nelle due varianti atrofica ed essudativa, deve essere stabilizzata quando si programma la chirurgia. In ogni caso sembra essere opportuno ridurre i livelli di ossidazione e di infiammazione retinica. Nel caso di forme essudative dobbiamo conoscere l'efficacia del farmaco anti-VEGF nel controllo dell'essudazione, in modo da garantire che l'intervento sia svolto in un periodo di ridotta attività della maculopatia (*Teh, et al., 2016*).

Sembra sia un bene effettuare la chirurgia della cataratta dopo almeno 6 mesi dall'inizio della terapia anti-VEGF, per evitare recidive a breve termine. Negli occhi che erano più stabili nei 6 mesi precedenti l'intervento e la cui retina era asciutta, il tasso di re-iniezione dopo l'intervento

era più basso e il tempo per il primo ritrattamento era più lungo (Rappoport, et al., 2017; Daien, et al., 2018).

Uno studio recente in pazienti con AMD ha rilevato un valore medio di spessore retinico all'OCT maggiore nei pazienti sottoposti a chirurgia (probabilmente correlabile ad una esacerbazione dell'attività della maculopatia o alla comparsa di edema post-chirurgico) ma, nel corso del follow-up di 1 anno, questi non hanno necessitato di un numero maggiore di iniezioni rispetto ai pazienti con AMD non sottoposti a chirurgia (Saraf, et al., 2015).

Il paziente deve dunque essere informato, con apposito consenso informato, della necessità di mantenere una attenta sorveglianza diagnostica e della possibilità di ulteriori trattamenti intravitreali dopo chirurgia.

Cataratta e miopia

La miopia assiale elevata è definita come errore di rifrazione superiore a -8,00 diottrie o una lunghezza assiale superiore a 26,5 mm (Jonas and Xu, 2014).

E' associata a numerosi cambiamenti anatomici

nel polo posteriore del globo, inclusi gli stafilomi posteriori e un'insufficienza coroideale marcata, alla base delle problematiche atrofiche e neovascolari. Altri principali cambiamenti patologici includono assottigliamento sclerale, zonule deboli, opacità vitreale, schisi foveale, fori maculari, atrofia retinica e coroidale (Fig. 5) (Ohno-Matsui, et al., 2016).

La gravità dei cambiamenti strutturali è proporzionale alla lunghezza assiale, causando un danno visivo più grave.

La lunghezza assiale elevata influenza gli interventi chirurgici di cataratta in diversi modi: il chirurgo si trova ad affrontare zonule lasse o profondità fluttuante della camera anteriore. La perdita di fuoco che a volte si verifica durante tali fluttuazioni può portare a una rottura capsulare posteriore intraoperatoria e a rotture retiniche postoperatorie. Nel postoperatorio, possiamo avere una sindrome da contrazione capsulare postoperatorie ed esiti refrattivi a volte imprevedibili (Zuberbuhler, et al., 2009; Gologorsky, et al., 2016; Lam, et al., 2016).

Si tratta perciò di una chirurgia impegnativa, che va affrontata da un chirurgo dopo una adeguata

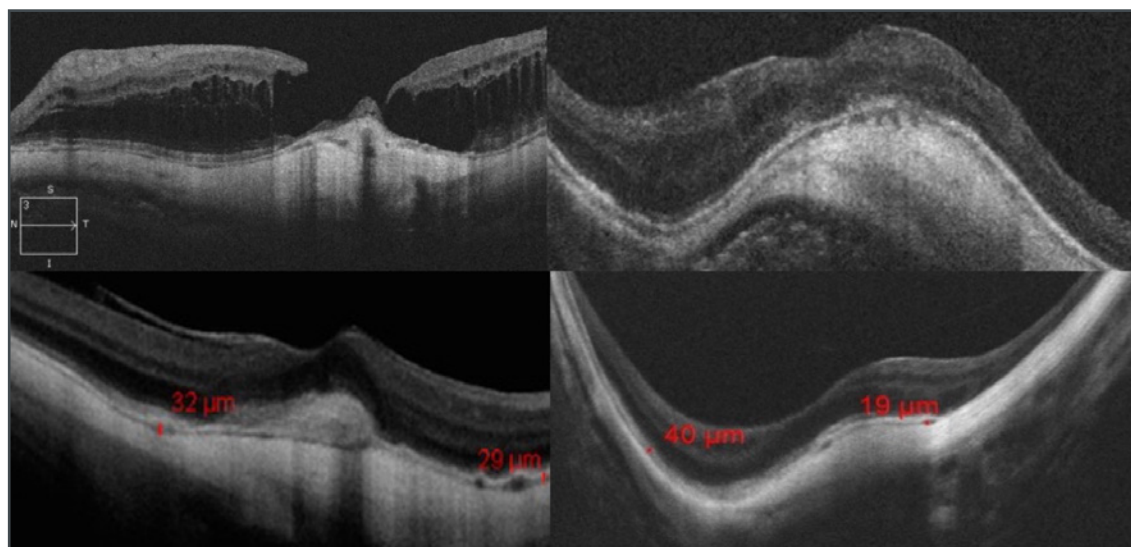


Fig. 5 - L'allungamento del bulbo, e l'assottigliamento sclerale portano a delle inevitabili conseguenze a livello corioretinico: la riduzione del flusso ematico comporta riduzione del trofismo retinico con formazione di atrofie, neovascolarizzazioni, fori, stafilomi e schisi.

curva di apprendimento.

Prima di decidere la procedura chirurgica è perciò utile stabilizzare sempre la retina migliorando, quando possibile, il flusso coroideale (con prostaglandine, sostanze emoreologiche, stimolazioni elettromagnetiche, fattori di crescita) e controllando l'eventuale attività dei processi neovascolari.

Fondamentale un attento controllo della periferia retinica prima della chirurgia, subito dopo e nei successivi controlli. In caso di lesioni regmatogene, sarà indispensabile praticare la corretta profilassi con barrage laser retinici.

Importante durante la chirurgia la rimozione accurata del viscoelastico in modo da evitare rialzi pressori con riduzione del flusso ematico coroideale, già ridotto nelle miopie elevate.

La cinematica oculare, a causa della maggiore lunghezza dei muscoli estrinseci dell'occhio con miopia elevata, può determinare diplopia postoperatoria, accentuata dalla disomogeneità retinica, spesso in assenza di punti corrispondenti. Utile una valutazione ortottica pre e post-operatoria con la ricerca di una leggera miopizzazione chirurgica.

La miopizzazione chirurgica, ottenibile prevalentemente con IOL monofocali, è preferibile: mantiene l'abitudine muscolare consolidata e permette la visione a distanza ravvicinata, più congeniale al miope elevato. Un errore refrattivo con ipermetropizzazione anche modesta non viene accettato dal paziente che deve gestire la muscolatura oculare in modo nuovo.

Se la degenerazione miopica è invece tale da lasciare solo la visione periferica, per esempio per un'atrofia coriocalpillare alle arcate vascolari, e dunque non permette di avere vantaggi della visione naturale a distanza ravvicinata, è preferibile per il paziente cercare un'emmetropizzazione: potrà usare al meglio la periferia oculare per muoversi nell'ambiente.

In sintesi, pur con le dovute precauzioni, la chirurgia della cataratta nel miope elevato determina un notevole miglioramento delle performance visive, sia che si lasci una debole miopizzazione chirurgica, sia che si cerchi di emmetropizzare l'occhio in questione. In genere tali pazienti riferiscono di vedere come non hanno mai visto prima apprezzando inoltre la libertà da un'occhiale appariscente e pesante.

Cataratta e glaucoma

La chirurgia del glaucoma è potenzialmente catarattogena (*Jampel, et al., 2012*).

Recenti evidenze sulla chirurgia della cataratta in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto, ipertensione oculare e glaucoma ad angolo chiuso hanno dimostrato una riduzione della PIO di 2-4 mmHg che dura per almeno 3 anni dopo l'intervento di cataratta (*Poley, et al., 2009; Shingleton, et al., 2008; Friedman, et al., 2002*).

La pressione oculare è un importante fattore di rischio nella progressione del glaucoma e il suo controllo è una premessa fondamentale in ogni manovra chirurgica su questi pazienti. La rimozione della cataratta inoltre può migliorare la capacità del medico di interpretare i test perimetrici, ristabilendo migliori condizioni diagnostiche circa l'imaging del nervo ottico. Esistono molteplici vantaggi nell'eseguire l'intervento di cataratta prima della chirurgia del glaucoma, mentre l'intervento di cataratta dopo la trabeculectomia aumenta il rischio di un successivo fallimento della filtrazione (*Kung, et al. 2015; Husain, et al., 2012; Salaga-Pylak, et al., 2013*). La facoemulsificazione, eseguita secondo gli standard attuali, attraverso un'incisione corneale trasparente, preserva l'integrità della congiuntiva, rendendo più agevole l'esecuzione di successivi interventi tradizionali per il glaucoma. La facoemulsificazione aumenta la profondità della camera anteriore, facilitando la funzione

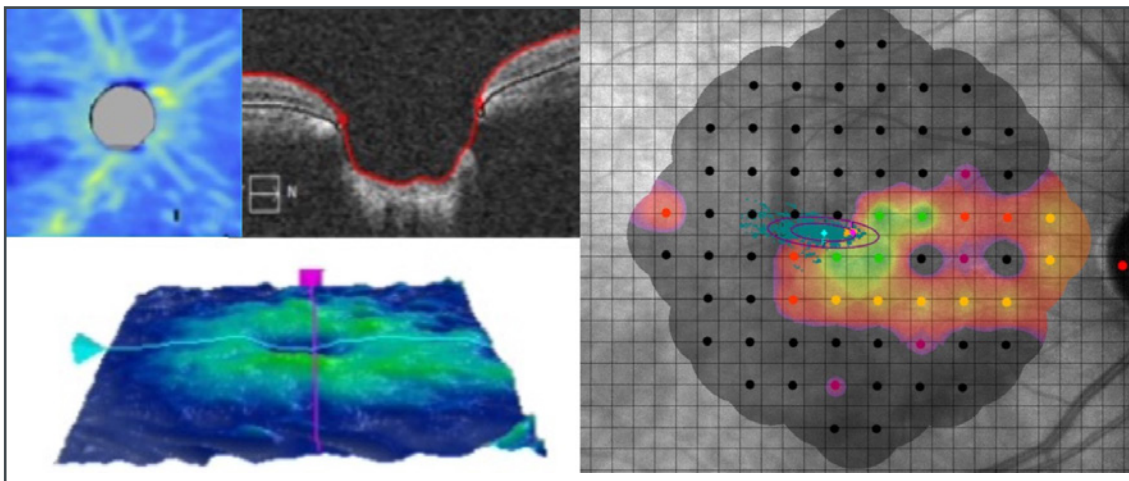


Fig. 6 - Nervo ottico con aumentata escavazione. La riduzione delle cellule ganglionari porta a contrazione progressiva del campo visivo qualora il glaucoma sia fuori controllo.

di successivi impianti valvolari.

In tal modo possiamo sempre ricorrere se necessario a chirurgie filtranti per il controllo della pressione oculare con maggior successo (Tham, et al., 2013).

La chirurgia della cataratta dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti affetti da glaucoma che potrebbero trarre beneficio da una riduzione sostenuta della PIO e che presentano un certo grado di disabilità visiva dovuta alla cataratta (Kung, et al., 2015).

Considerando l'otticopatia glaucomatosa coesistente (Fig. 6), è opportuno prima, durante e dopo la chirurgia, mantenere elevato il flusso vascolare a carico del nervo ottico, ricorrendo a sostanze emoreologiche, prostaglandine, stimolazioni elettromagnetiche e secretoma mesenchimale. Importante a tal fine la rimozione accurata del viscoelastico durante la chirurgia in modo da evitare rialzi pressori che possono essere dannosi per un nervo ottico già compromesso. Anche l'infiammazione oculare va controllata, per lo stesso motivo.

TOPIC 3: Scegliere la IOL e perché

In tutti i casi, la facoemulsificazione prevede l'impianto di un cristallino artificiale dopo l'e-

strazione di quello naturale.

Invece, quando parliamo di riabilitazione visiva pensiamo subito a qualche ausilio ottico ingrandente.

In entrambi i casi si tratta di lenti la cui qualità ottica permette di ottenere risultati più performanti per il paziente.

Nella nostra esperienza la lente intraoculare (IOL) diventa parte integrante dell'ausilio ottico necessario, migliorando la focalizzazione sulla retina. Dunque, l'oculista deve riflettere su altri due aspetti:

- Quali parametri usiamo per la scelta della IOL?
- Ci informiamo se il paziente ha letto in precedenza con qualche ausilio e con quale ingrandimento?

Le IOL sono in genere utilizzate per dare la miglior visione naturale nella lontananza. Ma la tendenza degli ultimi anni è quella di privilegiare, attraverso le lenti cosiddette premium, una buona visione naturale nell'intermedio e nel vicino. L'impianto utilizzato nell'ipovedente in genere è una IOL monofocale, e questo perché gli studi sulle IOL premium escludono a priori che ci siano delle componenti patologiche neuroretiniche.

In realtà questo per non influenzare i risultati relativi alle performance delle lenti premium, non perché di fatto non possano essere utilizzate. I pazienti ipovedenti tendono ad avvicinare gli oggetti all'occhio per aumentare l'angolo di risoluzione e la riabilitazione visiva mira a ottenere un ingrandimento efficace, in modo da semplificare questa necessità.

In uno dei nostri primi lavori, gli ipovedenti hanno chiesto nel 95% dei casi di privilegiare la visione per vicino rispetto al lontano (Limoli, et al. 1992), cosa richiesta molto frequentemente anche dai pazienti che affrontano il solo intervento di cataratta.

Su queste premesse, il chirurgo della cataratta, quando è consapevole della condizione di ipovisione del paziente, cerca genericamente una miopizzazione per facilitare la percezione del vicino. Poi può sempre ricorrere, in base al risultato, alla riabilitazione visiva utilizzando l'ausilio più idoneo alle performance ottenute. Se un ausilio ingrandente permette di leggere con un dato potere, la miopizzazione chirurgica può ridurre questo potere.

Le IOL, dunque, possono contribuire a facilitare la visione per vicino del paziente ipovedente modulando il potere del sistema ingrandente davanti all'occhio in modo da permettere un maggior ingrandimento dell'immagine. Per tale motivo oggi possiamo progettare, già prima dell'intervento, la

scelta della migliore IOL possibile per la migliore riabilitazione visiva possibile, considerando ausilio, IOL e diotro oculare un unico sistema atto alla proiezione di immagini a livello retinico. I parametri fondamentali che caratterizzano l'ausilio necessario a garantire il processo della lettura in caso di ipovisione sono:

- *l'ingrandimento necessario alla lettura, anche se teorico*
- *il campo di lettura desiderato nel postoperatorio, che deve essere più ampio possibile, ma che è inversamente proporzionale all'ingrandimento.*
- *la distanza di lavoro desiderata nel postoperatorio, che deve essere comoda per il paziente, ma che è inversamente proporzionale all'ingrandimento.*
- *Il potere ideale dell'ausilio ipercorrettivo, espresso in diottrie, utilizzabile nel postoperatorio, che deve essere contenuto in modo da determinare un ausilio leggero, esteticamente migliore e nel complesso sostenibile, ma sufficiente a garantire il minimo ingrandimento necessario.*

La scelta della IOL poi deve rispettare sempre criteri quali:

- *asfericità*
- *toricità*
- *filtrazione*

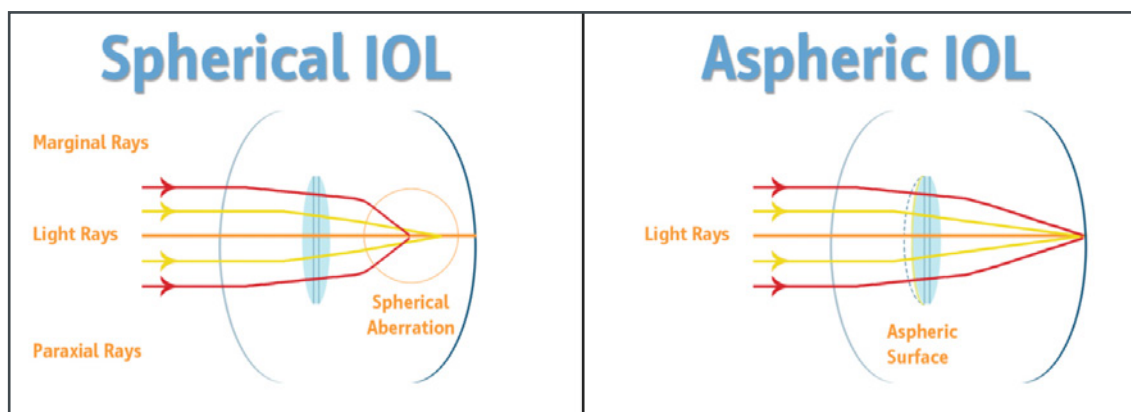


Fig. 7 - Differenze aberrometriche tra IOL sferica e asferica.

Asfericità

In una IOL sferica la defocalizzazione dei raggi provenienti dalla periferia rispetto a quelli centrali determina riduzione della sensibilità al contrasto e riduzione delle capacità visive. L'impianto di IOL sferiche, già dotate di aberrazioni sferiche, accentua le aberrazioni positive della cornea (Fig. 7).

In una IOL asferica, invece, le aberrazioni positive della cornea sono neutralizzate. In tal modo tilting e decentramenti di IOL, posizione della pupilla e asse ottico risultano irrilevanti e non penalizzanti per la percezione del paziente (Kohnen and Klaproth, 2008).

Questo è importante quando pensiamo che la visione nel maculopatico è decentrata rispetto al normale dovendo mettere a fuoco su un'area limitrofa alla fovea. La riduzione delle interferenze asferiche favorisce le performance di lettura.

Toricità

La correzione dell'astigmatismo all'interno dell'occhio con una IOL torica consente di eliminare o ridurre le aberrazioni astigmatiche anche durante i movimenti oculari che sono necessari al maculopatico che utilizza la visione eccentri-

ca (Kaur, et al. 2017).

La IOL torica al contrario di correzioni a tempiale consente una buona messa a fuoco e riduce le aberrazioni di basso ordine.

La visione risulta migliorata soprattutto nel maculopatico che può utilizzare con maggior contrasto la visione eccentrica con la quale sopprime alla perdita di quella centrale.

In genere si può optare per la correzione dell'astigmatismo quando appare uguale o superiore alla diottria.

Filtrazione della luce

La luce blu possiede il più alto carico di energia dello spettro della luce visibile (Fig. 8). Oscilla tra i 400 e i 500 nm ed è una componente della luce solare e della luce artificiale.

La luce ultravioletta è invece una radiazione non visibile all'occhio umano. I raggi UV sono 4-5 volte più dannosi della luce blu e 800 volte più dannosi di quella rossa. Il cristallino naturale agisce come un meccanismo di difesa.

La rimozione del cristallino dà come risultato una maggiore trasmissione di energia dalla luce UV e dalla luce blu.

L'esposizione acuta a radiazione UV e nell'inter-

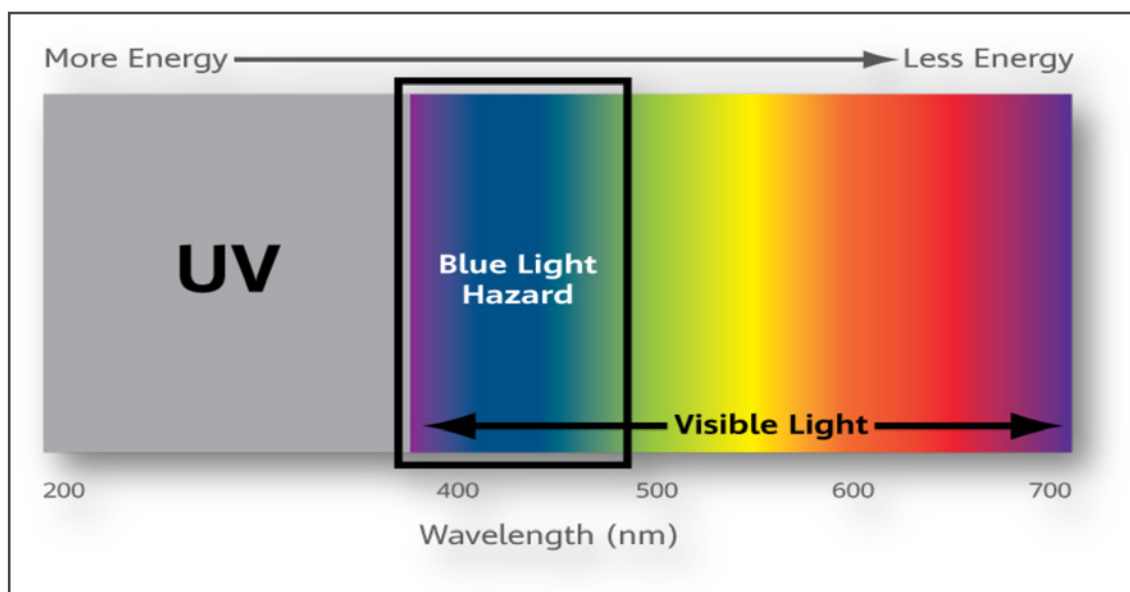


Fig. 8 - L'energia luminosa è inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda.

vallo spettrale 300-700 nm provoca un danno retinico di natura fotochimica che prende il nome di danno da luce blu.

E' stato evidenziato come il mancato utilizzo di IOL con filtri per la luce blu e UV riduce del 50% l'assorbimento di fluoresceina a livello della barriera ematoretinica iniettata intravitrealmente (Narimatsu, et al., 2015).

La IOL Blue light Filtering o "lente gialla" incorpora cromofori che assorbono le radiazioni blu ad alta energia: ha una curva di trasmittanza simile al cristallino di un cinquantenne, in modo da aiutare a ridurre il danno che la "luce blu" può recare alla retina. Tuttavia, non tutti gli studi concordano su questo aspetto (Leung, et al., 2017; Downie, et al., 2018, Vagge, et al. 2021).

Soddisfatti i requisiti sopra esposti dobbiamo decidere se il nostro paziente deve essere emmetropizzato o miopizzato e di quanto e quale tipologia di IOL utilizzare, se monofocale, multifocale o a fuoco continuo.

Emmetropizzazione o miopizzazione?

E quale?

Nel caso si decida di emmetropizzare il paziente, dopo facoemulsificazione questi manterrà l'ausilio utilizzato prima della chirurgia. Optiamo per questa scelta quando la riabilitazione è possibile solo con un videoingranditore elettronico: il paziente continua a leggere con il suo ausilio ma vede al meglio per lontano.

È tuttavia noto che i miopi con danni maculari sono avvantaggiati dal fatto di poter avvicinare il testo per leggere potendo disporre di un fattore ingrandimento naturale provocato dalla miopia. Per esempio, un miope di 10 D può leggere a 10 cm vedendo il testo ingrandito di 2,5x il che gli consente di ovviare alla presenza di uno o più scotomi generati dalle atrofie corioretiniche a livello maculare (Limoli, et al., 2013) (Fig. 9).

Qualora decidiamo per una miopizzazione chirurgica, possiamo ridurre il potere dell'ipercorrezione necessaria a leggere.

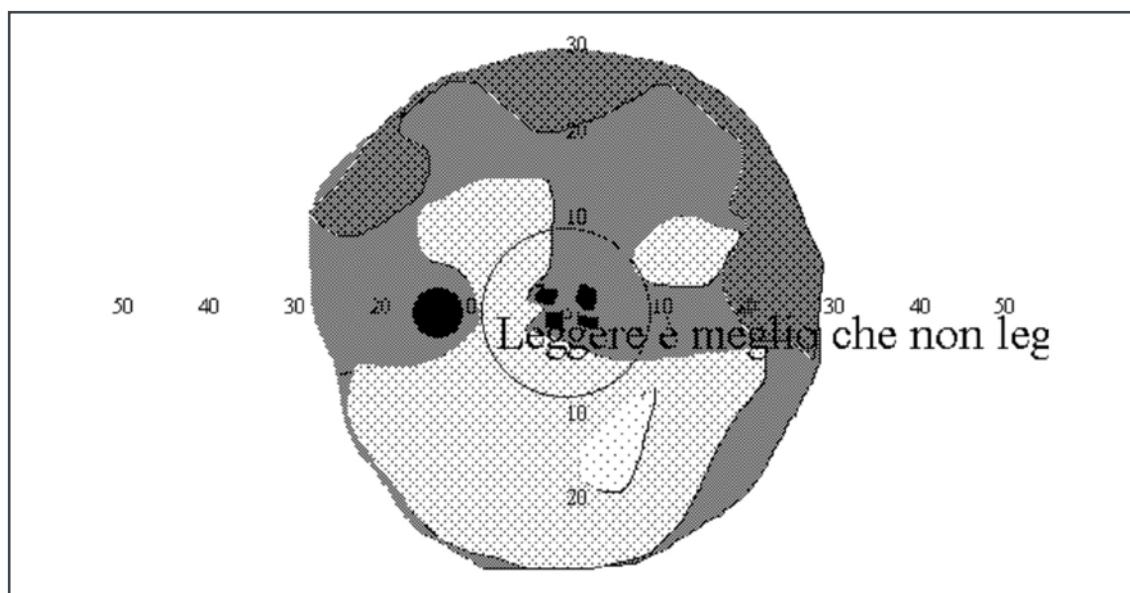


Fig. 9 - Nell'immagine osserviamo la riproduzione virtuale della visione di un miope di 24 D, affetto da cataratta. Prima dell'intervento poteva contare di un ingrandimento naturale di 6X che però obbligava a utilizzare un solo occhio a 4-5 cm. di distanza dalla stringa di lettura. Per poter percepire la stringa è sufficiente utilizzare un ingrandimento di 2X. La scelta della IOL si può basare su una miopizzazione chirurgica di -4 D. In tal modo dopo l'intervento la miopia sarà ridotta, refrattivamente, a -4 sf e la lettura sarà possibile con un occhiale ingradente di + 4sf (2X complessivi). Nella realtà l'eliminazione della velatura data dalla cataratta (detta variabile della cataratta) ha consentito il ripristino di una visione naturale a 25 cm. (distanza focale data dalla miopizzazione a -4 sf.) con piena soddisfazione della paziente.

In genere si propone in pazienti che, prima della chirurgia, dispongono per leggere di ausili a basso ingrandimento, tipo 1-2 ingrandimenti.

In tal caso la miopizzazione ridurrà il potere complessivo del sistema ipercorrettivo post-operatorio.

La miopizzazione non deve essere mai eccessiva per non penalizzare l'autonomia nell'ambiente. Nella nostra esperienza la miopizzazione ideale è di circa 2,5-3 diottrie, perché riduce in modo consistente il potere dell'ipercorezione postoperatoria, ma permette una buona autonomia in un ambiente domestico, richiedendo lenti solo per uscire all'aperto.

L'occhiale per lontano può essere corredato poi di filtri fotoselettivi per migliorare il contrasto o contenere l'ossidazione.

Monofocali, multifocali o a fuoco continuo?

IOL monofocale

In genere la IOL monofocale viene impiantata essenzialmente quando l'interesse è quello di conseguire un'emmetropizzazione con ottimale visione per lontano. In caso di ipovisione viene utilizzata per conseguire una miopizzazione chirurgica e, quindi, per migliorare la visione per vicino o per l'intermedio (Fig. 10).

Nei pazienti con gravi disabilità visive si preferisce emmetropizzare, in quanto una miopizzazione residua non darebbe vantaggi: in tal caso l'unica possibilità di lettura sarà l'uso di un videoingranditore elettronico.

Inoltre, si utilizza anche quando coesistono

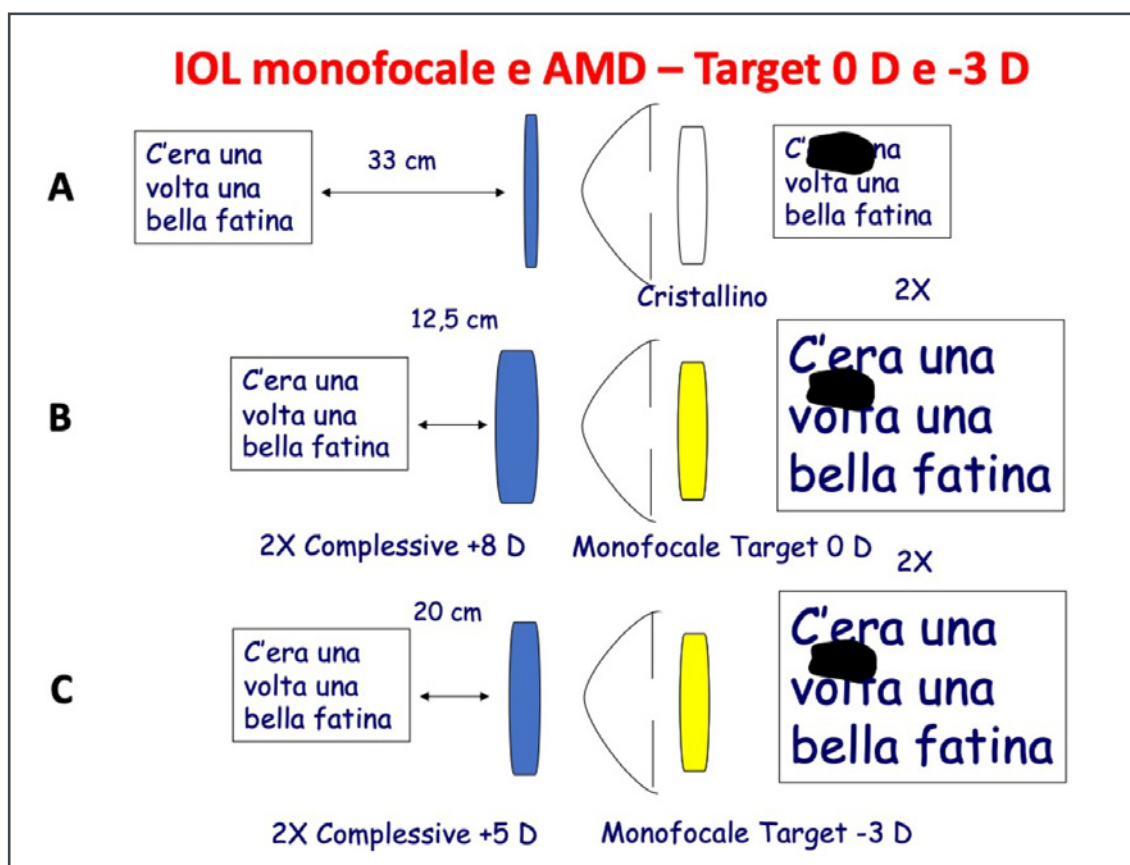


Fig. 10 - Nell'immagine vediamo come sia difficile leggere per un paziente maculopatico, (A). Dopo facoemulsificazione, cercando una emmetropizzazione e un ingrandimento di 2X, corrispondente ad una ipercorezione di 8 Diottrie (B) quel paziente può tornare a leggere. Se invece scegliamo una miopizzazione chirurgica di 3 Diottrie (C), pur con il medesimo di ingrandimento di 2X, il potere dell'ipercorezione scende ai 5 Diottrie. L'ingrandimento complessivo viene suddiviso tra sistema ingrandente e miopizzazione chirurgica.

importanti aberrazioni corneali date da esiti di chirurgia refrattiva, trapianti, cheratoconi, astigmatismi irregolari o importanti, utilizzando in questi ultimi casi le versioni monofocali toriche. Le caratteristiche della IOL auspicabili in tale contesto sono:

- *un'ottica ultraliscia da cui una immagine più limpida possibile*
- *l'asfericità, in grado di perdonare alcuni decentramenti in caso di maculopatie*
- *la presenza di un filtro per la luce blu che attenui l'ossidazione retinica*
- *la semplicità dell'impianto in modo da ridurre i tempi dell'impianto*
- *la stabilità del piatto ottico, grazie alla geometria delle anse*
- *possibilità di disporre del cilindro necessario*

IOL multifocali

Le IOL multifocali permettono la messa a fuoco su distanze differenti, in genere infinito e 35 cm., mentre l'intermedio spazia dai 60 agli 80 cm., a seconda del modello.

Esistono pochissimi lavori sulle lenti multifocali (MIOL) impiegate in presenza di una maculopatia, soprattutto perché nei lavori descritti sono stati esclusi gli occhi con patologie neuroretiniche che potessero influenzare la valutazione dei parametri.

Il primo a presentare un lavoro di questo tipo fu Georgaras nel 2006, anche se non venivano postulati i criteri di selezione del paziente (Georgaras, et al., 2006, 2012; Gayton, et al. 2012).

In passato, in presenza di maculopatie, abbia-

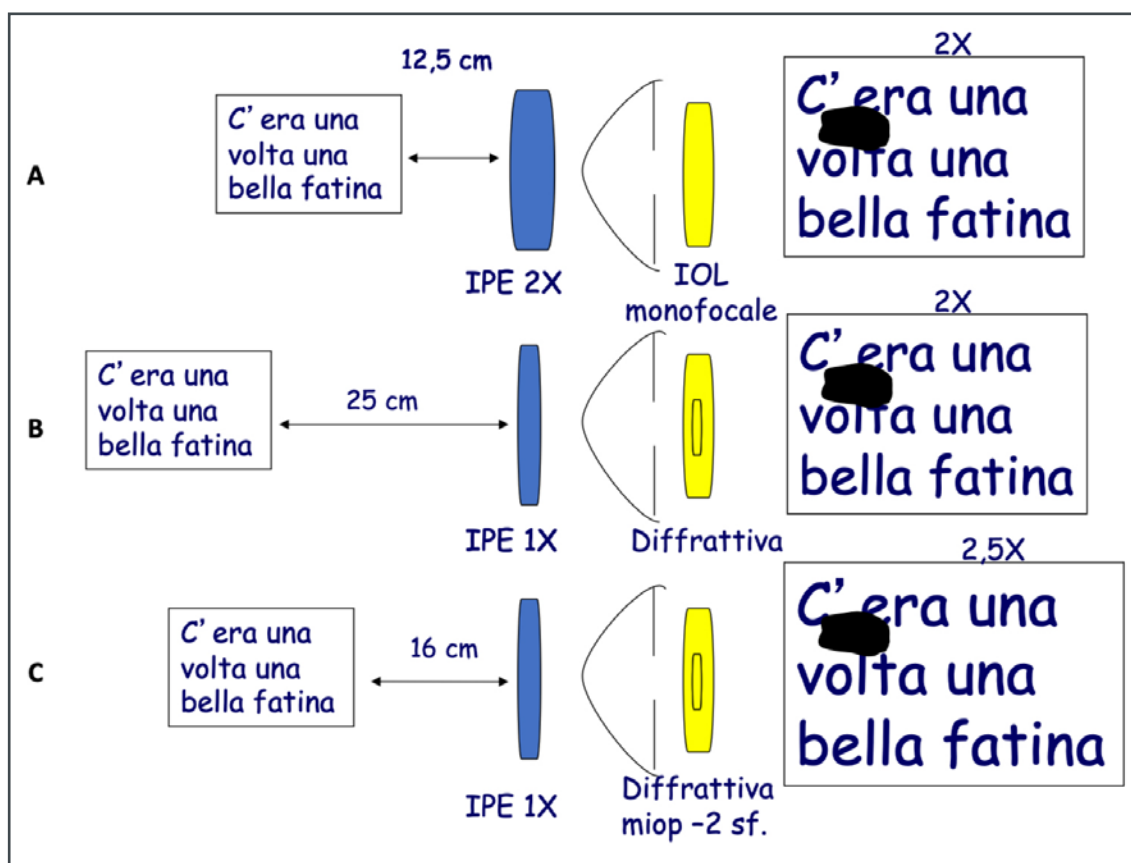


Fig. 11 - Nell'immagine vediamo come legge un paziente maculopatico con un ingrandimento di 2X (A), come la lettura sia possibile con medesimo ingrandimento (2X) dopo facoemulsificazione con IOL diffrattiva apodizzata, emmetropizzazione e ipercorrezione di 4-5D (B). Possiamo mantenere lo stesso potere dell'ipercorezione postoperatoria di 4-5 Diottrie, anche con maggior ingrandimento (2,5X) dopo facoemulsificazione con impianto di IOL diffrattiva e miopizzazione di 2 Diottrie (C).

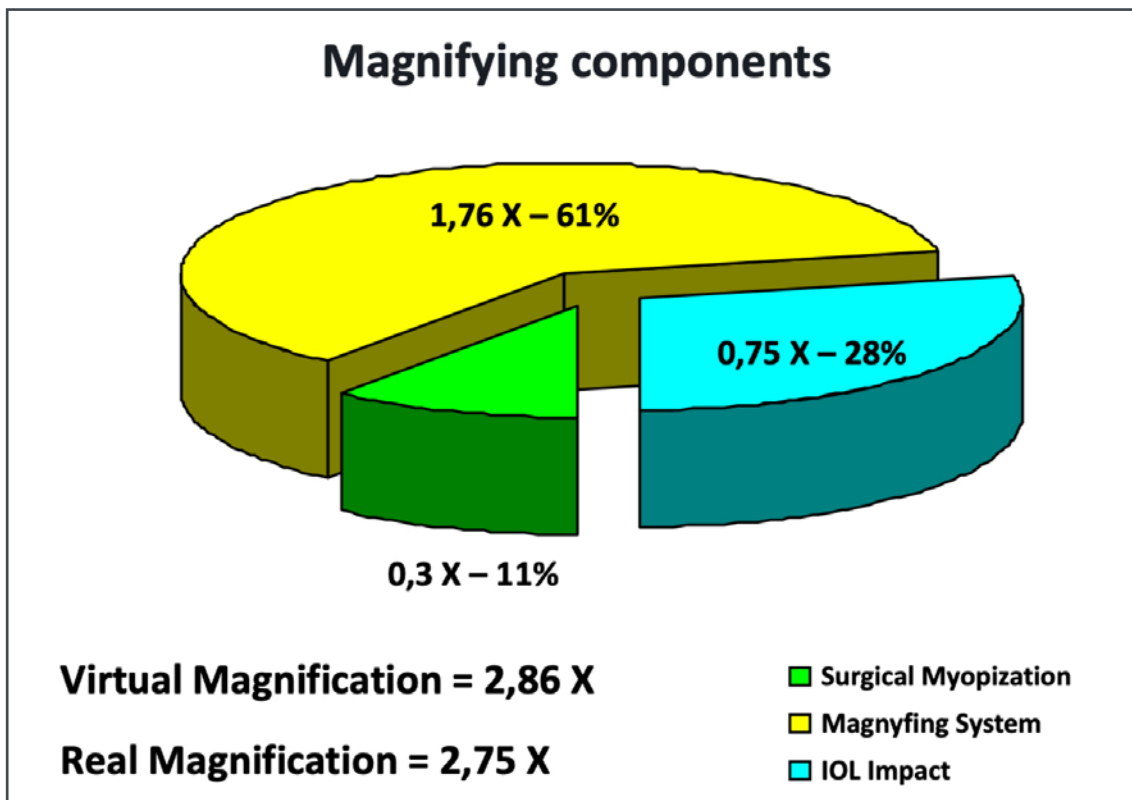


Fig. 12 - L'ingrandimento necessario per un paziente ipovedente può essere prodotto da un sistema ipercorrettivo, da una condizione di miopia, o dal fuoco di una IOL.

Quando un paziente ipovedente deve essere operato per cataratta è possibile creare una miopizzazione chirurgica, scegliere una IOL con un fuoco ravvicinato, e completare l'ingrandimento necessario con il sistema ingrandente adeguato. Se per esempio necessitiamo di un ingrandimento teorico di 2,75 X pari a un sistema ipercorrettivo di 11 D, e il paziente necessita anche un intervento di facoemulsificazione possiamo scegliere una miopizzazione di 1 -1,25 D, pari a 0,3 X e una IOL con fuoco ravvicinato (nell'immagine una IOL apodizzata difrattiva) che ha un potere per vicino di 3,2 D pari a 0,75 X. Il sistema ipercorrettivo utilizzabile dopo la chirurgia sarà di 6,5 D, avrà un potere diottrico ridotto del 40%, pur restando nell'insieme un potere ingrandente di 2,75 X.

mo utilizzato delle lenti difrattive apodizzate (Acrysof ReSTOR Natural). Tali lenti avevano due soli punti focali, all'infinito e a 33 cm (Limoli, et al. 2009; 2010, Vingolo, et al. 2014).

L'utilizzo di tali lenti in pazienti ipovedenti ci è sembrato allora interessante. L'addizione per vicino della IOL difrattiva apodizzata, specie se associata a miopizzazione chirurgica, è in grado di ridurre molto il potere dell'ipercorezione (Fig. 11).

Il potere difrattivo consente infatti di simulare un'accomodazione di 4 diottrie (3,2 diottrie sul piano dell'occhiale) pari a circa 0,75 ingrandimenti (Fig. 12).

Tuttavia, l'apodizzazione delle IOL difrattive,

come accadeva nelle Restore, fa sì che la distribuzione della luce in entrata nei diversi fuochi vari gradualmente con il diametro della pupilla. In questo modo, l'apodizzazione (cercando di imitare la normale fisiologia), richiede necessariamente una buona fonte luminosa per poter sfruttare al meglio la IOL. Una pupilla ampia, come si registra in basse condizioni di luce, o anche solo leggerente ectopica, non favorisce la lettura in quanto la luce viene assegnata al fuoco lontano della IOL, rispetto alla visione per vicino che avviene con pupilla più stretta e molta luce.

Inoltre, l'energia luminosa trasmessa viene convogliata per l'82% nei fuochi principali mentre il

restante 18% si disperde in ordini secondari o in fenomeni di dispersione e riflessione.

Infine, la Restore come già detto, ha solo due fuochi, essendo priva dell'intermedio.

Le attuali multifocali posseggono anche un fuoco intermedio. La più breve distanza tra il fuoco intermedio e il fuoco vicino permette un confortevole range di visione dal vicino all'intermedio. L'energia luminosa trasmessa viene convogliata per l'88% nei fuochi principali il che rende le attuali IOL multifocali molto meno luce- e pupillo-dipendenti, permettendo una visione per vicino anche in condizioni di luce non ottimali. Il materiale più utilizzato allo stato attuale è l'acrilico idrofobo con cromoforo giallo che simula il cristallino umano, in grado di filtrare i raggi dannosi che raggiungono la retina (Wang, et al., 2017).

In ogni caso, quando si tratta di impiantare tali IOL nei pazienti maculopatici o ipovedenti, sono molti i chirurghi riluttanti, principalmente a causa del timore che la multifocalità della IOL impiantata possa aumentare l'handicap visivo esistente dei pazienti e per la scarsa comprensione dello scenario postoperatorio.

In realtà le MIOL sono un'opzione praticabile per i pazienti con patologie retiniche o precedenti interventi chirurgici alla retina per ridurre la dipendenza dagli occhiali.

Sebbene le loro prestazioni visive siano limitate, gli ipovedenti possono comunque beneficiare delle MIOL con prestazioni di lettura migliorate.

Si può affermare che la riduzione della dipendenza dagli occhiali si traduce nel maculopatico nell'uso di un ausilio meno potente a parità di risultato con una compliance aumentata nei confronti della lettura (Kaymak, et al., 2020).

Va tuttavia detto per completezza che rispetto alle IOL apodizzate, l'assorbimento di luce da parte delle IOL multifocali, per quanto conte-

nuto, appare a volte sufficiente per creare dei disforismi in alcuni contesti, come gallerie, androni, condizioni mesopiche etc.

IOL a fuoco continuo

Una valida alternativa a tali multifocali sembra essere rappresentata dalle lenti a fuoco continuo (EDoF o Extended Depth of Focus). La tecnologia della lente EDoF è basata sulla creazione di un unico fuoco continuo in grado indurre un'aberrazione sferica controllata che a sua volta consente di ampliare la profondità di fuoco (Wavefront technology) (Brayer, et al. 2017).

La lente intraoculare progressiva EDoF consente una visione nitida e senza aloni generalmente dai 55 cm. all'infinito riducendo ad un livello non percettibile le disforismi (Akella and Juthani, 2018, Chang, et al., 2018).

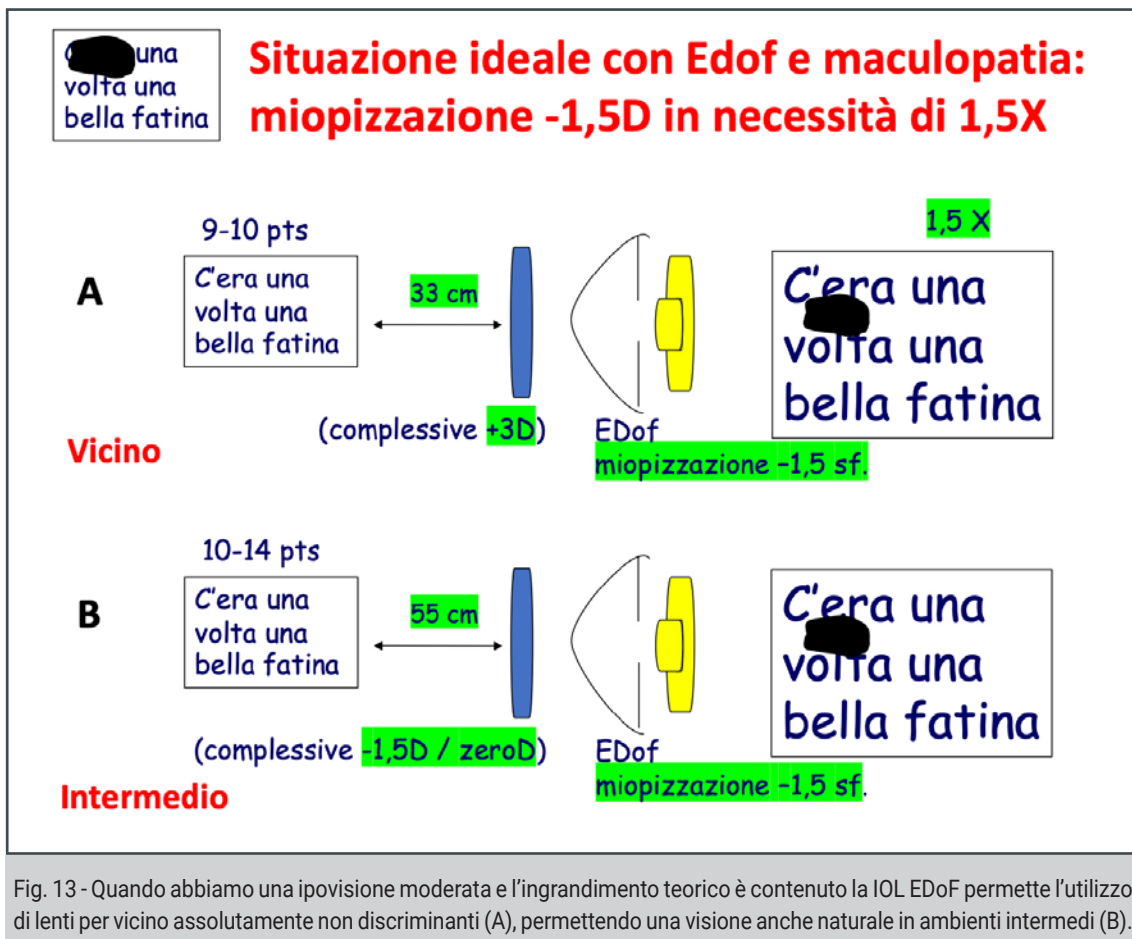
Anche per tali lenti non esistono molti lavori circa il loro impianto in presenza di disabilità visiva se si eccettua un lavoro sul loro uso in presenza di alterazioni dell'interfaccia vitreo-retinica (Jeon and Kwon, 2022).

In presenza di disabilità visive, nel caso in cui non è richiesta una ipercorrezione importante, le IOL a fuoco continuo possono rappresentare un ottimo compromesso.

In altre parole, in tutte le situazioni dove l'ipovedente deve coniugare la necessità di un ingrandimento per vicino con una adeguata visione intermedia e per lontano, utilizzando correzioni contenute (Fig. 13).

L'aggiunta di 1,5 sf. intrinseca alla lente EDoF pari a 0,375 X unita a una miopizzazione chirurgica opportuna ($-2/-3 = 0,50/0,75$ X) consente di ridurre ulteriormente il potere del sistema ipercorrettivo mantenendo inalterato l'effetto ingrandente complessivo.

Ovviamente più si miopizza il paziente, peggio vede per lontano senza l'adeguata correzione. L'obiettivo è quello di lasciare al paziente una di-



screta visione naturale per lontano migliorabile con adeguata correzione miopica, una buona visione intermedia, particolarmente ricercata dall'ipovedente, una discreta visione naturale per vicino migliorabile con una modesta correzione per vicino mai superiore a 3-5D.

La lieve miopizzazione permette di inserire nella correzione necessaria anche l'opportuno filtro fotoselettivo, utile nel paziente ipovedente al fine di ridurre l'insulto ossidativo.

Dunque, se un paziente ipovedente con cataratta necessita di un ingrandimento di 1,5/2X può essere trattato con molta soddisfazione utilizzando tali IOL, per avere un sistema iper-correctivo molto leggero e poco discriminante, paragonabile a un normale occhiale per vicino. Le lenti premium pur non fornendo ingrandimenti importanti non alterano le proporzioni ambientali e sono in genere molto ben tollerate.

IOL telescopiche

Sono quattro i dispositivi proposti per i pazienti con AMD: il telescopio miniaturizzato impiantabile (IMT), il sistema IOL-VIP, il sistema EyeMax Mono e la lente maculare di Scharioth (SML) (Grzybowski, et al., 2020).

IMT è l'unico dispositivo chirurgico approvato dalla FDA negli Stati Uniti e può fornire un ingrandimento della visione centrale a scapito della visione periferica. Nel frattempo, l'incisione per l'impianto è sufficientemente grande da richiedere 6-8 suture per chiudere la ferita e può causare un astigmatismo importante (Boyer et al., 2015).

I sistemi IOL-VIP e EyeMax Mono prevedono un'incisione più piccola e sono adatti sia per gli occhi fachi che pseudofachi fornendo un ingrandimento simile. I risultati visivi basati sul numero limitato di partecipanti suggerisco-

no che il miglioramento dell'acutezza visiva in EyeMax Mono sia modesto rispetto a IOL-VIP senza un'adeguata riabilitazione visiva. La grande svolta di EyeMax Mono è stata quella di fornire un'immagine di alta qualità in tutte le aree maculari fino a 10° dalla fovea, mantenendo una sua utilità in caso di cambiamenti della PRL o progressione dell'AMD (*Dag, et al., 2019; Hengerer, et al., 2018*).

Recentemente, è stato pubblicato uno studio clinico prospettico multicentrico sull'SML in occhi precedentemente pseudofachici affetti da AMD (*Bereczki, 2019*) e ha fornito ulteriori informazioni sui risultati visivi e refrattivi. Sebbene l'SML non offra un ingrandimento per la visione da lontano, può ingrandire 2 volte gli oggetti in un intervallo di 10-15 cm dall'occhio e può essere impiantato attraverso un'incisione di 2,2 mm con una riduzione dell'astigmatismo postoperatorio. Non vi è dubbio che questi progressi tecnologici possano portare nuova speranza per i pazienti con AMD.

Occorre tuttavia precisare come l'anatomia oculare possa rivestire un ruolo importante nella scelta di questa tipologia di IOL, poiché quasi tutte le IOL telescopiche possono causare blocco della pupilla e aumento della PIO.

Inoltre, modificano alcune abitudini di vita, in quanto per consentire ingrandimenti adeguati alla lettura alterano le proporzioni ambientali. Infine, la mancanza di controlli randomizzati, la limitata durata del follow-up e le diverse misurazioni dell'acuità visiva (VA) nei diversi studi rappresentano delle sfide per tale tipo di impianto.

TOPIC 4: Su cosa porre attenzione durante la chirurgia

L'eliminazione della cataratta e la scelta della IOL più opportuna possono rendere felice il nostro paziente. Tuttavia, occorre contenere l'influenza che la facoemulsificazione può avere sulla pro-

gressione delle patologie neuroretiniche.

- *Quali accorgimenti usiamo?*
- *A quali farmaci possiamo ricorrere?*

Innanzitutto, poniamo attenzione alla luce del microscopio. Questa può aumentare l'ossidazione retinica, specie dopo aver operato la cataratta, quando il campo pupillare si presenta limpido e il defocus viene annullato dall'inserimento della IOL. Se possibile, dopo l'impianto riduciamo l'illuminazione della zona centrale. Prima dell'impianto il defocus e la cataratta stessa ne riducono la portata.

Anche la riduzione dei tempi chirurgici aiuta a contenere il danno ossidativo e pertanto, la chirurgia in un maculopatico deve essere sempre affidata ad un chirurgo esperto.

Apparecchi facoemulsificatori high-tech consentono l'impiego di minor quantità di ultrasuoni e grazie alla punta faco torsionale "Ozil" che vibra ruotando aumentano notevolmente l'efficienza della tecnica. In casi selezionati, come nelle cataratte intermedie, si può ricorrere alla femtofacoemulsificazione che dà risultati simili alla tecnica US tradizionale.

La pressione oculare deve essere stabile. Con i moderni facoemulsificatori i sensori controllano l'irrigazione aiutando a controllare il tono. Il taglio piccolo (2,2 mm.) dell'ingresso principale consente una maggiore velocità di riparazione e miglior controllo del tono, che non deve essere troppo basso nell'immediato postoperatorio, specie nelle forme a sfondo essudativo. Il viscoelastico utilizzato va ben rimosso per evitare picchi ipertensivi nel postoperatorio che possono ridurre la perfusione retinica.

L'infiammazione intraoperatoria e postoperatoria va controllata: il rilascio di citochine chemiotattiche e vasoattive potrebbe favorire il riaccutizzarsi di una patologia neovascolare o semplicemente provocare un edema maculare cistoide, specie in

una retinopatia diabetica. Come abbiamo visto, è stato dimostrato un incremento dello spessore retinico nel corso dei primi mesi dall'intervento in seguito a tale stimolo infiammatorio da parte della chirurgia.

Certamente, prima dell'intervento, la presenza di adeguate terapie stabilizzanti contribuisce ad affrontare in modo più sicuro la chirurgia.

Nelle forme atrofiche la chirurgia può essere preceduta da terapie che migliorano il trofismo neuroretinico, come quelle basate sulla neuroprotezione (supplementazione, terapie con secretoma mesenchimale cellulo-mediato e non). L'infiammazione si evita utilizzando, nel preoperatorio e nel postoperatorio, antinfiammatori non steroidei. Può essere utile un bolo di Bentelan o altri steroidi per endovena o a livello sottocongiuntivale, subito dopo l'intervento. Nei casi più a rischio si può ricorrere immediatamente dopo ad un trattamento intravitreale di anti-VEGF o desametasone a lento rilascio.

TOPIC 5: Il periodo postoperatorio

Il periodo dopo l'intervento è cruciale e va monitorato con attenzione.

- *Come minimizzare le conseguenze negative?*
- *Quale il follow up?*
- *Quali esami e quando?*
- *Quando deve iniziare la riabilitazione e cosa deve ottenere il riabilitatore da una facoemulsificazione per il suo paziente?*

La potenziale attivazione di citochine infiammatorie e vasoattive indotta dalla chirurgia può destabilizzare la retina del paziente ipovedente. Le terapie antinfiammatorie con colliri a base di FANS per una durata di almeno 1 mese, associate alla terapia antibiotico-steroidica per non oltre gli 8 giorni rappresentano la terapia più adeguata.

In particolare, i FANS in collirio hanno una pe-

netrazione diversa a livello retinico rispetto agli steroidi senza influenzare il tono oculare e può essere utile mantenerne la somministrazione anche oltre il primo mese sia pure in modo discontinuo.

Il tono può elevarsi per le terapie associate a base di steroidi o per la presenza in camera anteriore di residui della sostanza viscoelastica utilizzata.

In caso di coesistenza di una otticopatia glaucomatosa, occorre evitare rialzi della pressione che possono determinare, unitamente al già citato incremento delle componenti infiammatorie (Terhaar, et al. 2022), un ulteriore danno della papilla ottica e riduzione del campo visivo. Si potranno diradare gli appuntamenti solo dopo che il tono oculare è rientrato ai valori preoperatori. Lo stato generale di salute deve essere mantenuto per consentire una guarigione rapida e completa.

Nei diabetici la glicemia deve restare nei parametri consigliati, negli ipertesi la pressione artero-venosa pure.

A dieci giorni dall'intervento il paziente può riprendere gli integratori utilizzati prima della chirurgia. La loro azione antiossidante, antinfiammatoria, trofica contribuisce a mantenere stabili le condizioni retiniche.

Vanno dunque predisposti gli esami del caso. Nelle forme precedentemente essudative, se si presenta la recidiva, la terapia antiVEGF va programmata il più velocemente possibile. Per questo motivo è fondamentale il monitoraggio post-operatorio, attraverso l'ausilio dell'imaging in grado di verificare eventuali recidive neovascolari, la comparsa di fluido sotto o intraretinico e il possibile sviluppo di edema maculare pseudofachico, che può complicare il quadro clinico.

La tomografia ottica a coerenza è l'esame più efficace nel documentare eventuali essudazioni.

Va programmato dopo 7/15/30 giorni, secondo il caso. Il test di Amsler va raccomandato ed eseguito prima e dopo la chirurgia per permettere al paziente di segnalare eventuali evoluzioni.

Lo studio della sensibilità mediante analisi microperimetrica dopo max 1-3 mesi, per valutare non solo la stabilità della patologia neuroretinica retrostante ma anche l'efficacia dell'intervento. Resta tuttavia di assoluta necessità uno stretto follow-up dopo la chirurgia per monitorare eventuali modificazioni suscettibili di trattamento. Il paziente deve disporre di un numero di riferimento dove poter chiamare per segnalare eventuali cambiamenti improvvisi e organizzare un controllo nelle 24 ore successive.

L'aspetto riabilitativo è centrale per il paziente ipovedente che va messo in condizione di riprendere la lettura nel più breve tempo possibile, secondo la nostra esperienza, già a 3 settimane dopo l'evento operatorio.

I valori rilevati nella prima settimana non sono ovviamente precisi, specie se si utilizza atropina per la dilatazione pupillare durante la chirurgia. In genere prescriviamo il nuovo sistema se la refrazione valutata a 6-8 giorni coincide con quella misurata a 15-20 giorni.

L'intervento, con i criteri di scelta della IOL sopra descritti, favorisce la prescrizione di un ausilio più leggero e performante, sempre che le condizioni cliniche sottostanti siano rimaste stabili. A volte osserviamo che nonostante un buon risultato complessivo la BCVA resta invariata. Questo è abbastanza normale se consideriamo che la BCVA è frutto di una visione angolare che ha il suo vertice nella foveola, in genere compromessa nella maggior parte dei pazienti ipovedenti.

La valutazione circa la riuscita del nostro intervento va fatta anche su altri parametri, come la velocità di lettura, la scotometria, la sensibilità microperimetrica, l'ingrandimento del

Preferential Reading Field, il miglioramento del visus per vicino residuo e con ausilio, la riduzione del potere dell'ipercorezione, la stabilità delle fissazioni (da misurare con pupilla normale) o la lettura in recupero dopo abbagliamento, il miglioramento dell'autonomia e la percezione del miglioramento della soggettività. Se infatti valutiamo questi aspetti ci accorgiamo che, anche a parità della BCVA, la condizione funzionale del paziente può essere molto migliore rispetto al periodo preoperatorio.

Non appena le condizioni cliniche postoperatorie si sono stabilizzate possono essere riprogrammati i cicli di neuromodulazione precedentemente impostati, così da incrementare la sensibilità delle cellule retiniche residue, stabilizzare al meglio la fissazione nelle aree residue a maggior sensibilità.

Conclusioni

Dalle considerazioni sopra esposte su questo argomento sicuramente ci sono alcuni aspetti che è bene tenere sempre presenti quando occorre valutare un paziente affetto da cataratta e ipovisione.

- *L'intervento di cataratta ha un impatto positivo sulla vita del paziente nella maggior parte dei casi e non bisogna aver paura di operare.*
- *Vanno stabiliti gli accorgimenti chirurgici necessari a minimizzare le conseguenze dell'intervento sulla neuroretina.*
- *La IOL va scelta in modo da avere un impatto positivo sulla futura ipercorezione se necessaria.*
- *A fini medico-legali, oltre che clinici, è sempre importante avere chiaro il quadro clinico (OCT) prima e dopo l'intervento, ed è sempre utile prospettare al paziente, attraverso un consenso informato ad hoc, la possibilità di un risultato non soddisfacente e/o la riattivazione della maculopatia, quando la patologia*

- sottostante presenta questo rischio.
- È estremamente importante nella prevenzione primaria delle recidive essudative effettuare un monitoraggio accurato e frequente del paziente nei primi 6 mesi dopo la chirurgia ed è importantissimo intervenire precocemente in caso di neovascolarizzazione.
- Il percorso riabilitativo va sempre impostato entro 3-4 settimane dall'intervento, in condizioni funzionali stabilizzate.
- Il miglioramento di un paziente con maculopatia non deve far riferimento al solo visus inteso come BCVA.

REFERENCES

1. Akella SS, Juthani VV. Extended depth of focus intraocular lenses for presbyopia. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29:318–322 [PubMed] [Google Scholar]
2. Andjelic S, Drašlar K, Hvala A, Hawlina M. Anterior lens epithelium in cataract patients with retinitis pigmentosa - scanning and transmission electron microscopy study. *Acta Ophthalmol.* 2017 May;95(3):e212-e220. doi: 10.1111/aos.13250. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27679403.
3. Antal A, Sabel B. Low vision: Rescue, regeneration, restoration and rehabilitation. *Restor Neurol Neurosci.* 2019;37(6):523-524. doi: 10.3233/RNN-199001. PMID: 31839617.
4. Arrigo A, Aragona E, Bandello F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ann Med.* 2022 Dec;54(1):1089-1111. doi: 10.1080/07853890.2022.2064541. PMID: 35451900; PMCID: PMC9891228.
5. Azhan A, Zunaina E, Mahaneem M, Siti-Azrin AH. Comparison of VEGF level in tears post phacoemulsification between non-proliferative diabetic retinopathy and non-diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord.* 2021 Aug 20;20(2):2073-2079. doi: 10.1007/s40200-021-00875-3. PMID: 34900842; PMCID: PMC8630130.
6. Baatz H., Darawsha R., Ackermann H., et al. Phacoemulsification does not induce neovascular age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2008;49(3):1079–1083. doi: 10.1167/iov.07-0557. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Bastek JV, Heckenlively JR, Straatsma BR. Cataract surgery in retinitis pigmentosa patients. *Ophthalmology.* 1982 Aug;89(8):880-4. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34700-4. PMID: 7133635.
8. Bayyoud T, Bartz-Schmidt KU, Yoeuruek E. Long-term clinical results after cataract surgery with and without capsular tension ring in patients with retinitis pigmentosa: a retrospective study. *BMJ Open.* 2013 Apr 26;3(4):e002616. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002616. PMID: 23624990; PMCID: PMC3641474.
9. Benlloch-Navarro S, Trachsel-Moncho L, Fernández-Carbonell Á, Olivar T, Soria JM, Almansa I, Miranda M. Progesterone anti-inflammatory properties in hereditary retinal degeneration. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 May;189:291-301. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.01.007. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30654106.
10. Berezcki Á. Experiences with the Scharioth Macula Lens - new hope for patients with dry macular degeneration. *Rom J Ophthalmol* 2019;63:128-34. [Crossref] [PubMed]
11. Bhandari S, Chew EY. Cataract surgery and the risk of progression of macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2023 Jan 1;34(1):27-31. doi: 10.1097/ICU.0000000000000909. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36484207; PMCID: PMC9752199.
12. Bhandari S, Vitale S, Agrón E, Clemons TE, Chew EY; Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Cataract Surgery and the Risk of Developing Late Age-Related Macular Degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 27. *Ophthalmology.* 2022 Apr;129(4):414-420. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.11.014. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34793832.
13. Boyer D, Freund KB, Regillo C, et al. Longterm (60-month) results for the implantable miniature telescope: efficacy and safety outcomes stratified by age in patients with end-stage age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1099-107. [Crossref] [PubMed]
14. Breyer DRH, Kaymak H, Ax T, Kretz FTA, Auffarth GU, Hagen PR. Multifocal Intraocular Lenses and Extended Depth of Focus Intraocular Lenses. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017 Jul-Aug;6(4):339-349. doi: 10.22608/APO.2017186. PMID: 28780781
15. Brieger K, Schiavone S, Miller FJ Jr, Krause KH. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med Wkly.* 2012 Aug 17;142:w13659. doi: 10.4414/smw.2012.13659. PMID: 22903797.
16. Cai X, McGinnis JF. Oxidative stress: the achilles' heel of neurodegenerative diseases of the retina. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012 Jan 1;17(5):1976-95. doi: 10.2741/4033. PMID: 22201850.

17. Chan CM, Huang DY, Sekar P, Hsu SH, Lin WW. Reactive oxygen species-dependent mitochondrial dynamics and autophagy confer protective effects in retinal pigment epithelial cells against sodium iodate-induced cell death. *J Biomed Sci.* 2019 May 22;26(1):40. doi: 10.1186/s12929-019-0531-z. Erratum in: *J Biomed Sci.* 2019 Sep 4;26(1):66. PMID: 31118030; PMCID: PMC6532221.
18. Chan TC, Wilkinson Berka JL, Deliyanti D, Hunter D, Fung A, Liew G, White A. The role of reactive oxygen species in the pathogenesis and treatment of retinal diseases. *Exp Eye Res.* 2020 Dec;201:108255. doi: 10.1016/j.exer.2020.108255. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32971094.
19. Chang DH, Janakiraman DP, Smith PJ, Buteyn A, Domingo J, Jones JJ, Christie WC. Visual outcomes and safety of an extended depth-of-focus intraocular lens: results of a pivotal clinical trial. *J Cataract Refract Surg.* 2022 Mar 1;48(3):288-297. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000747. PMID: 34269326; PMCID: PMC8865208.
20. Chen C, Wang C, Zhou X, Xu L, Chen H, Qian K, Jia B, Su G, Fu J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for retinal neurodegenerative diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2021 Oct;156:106578. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2021.106578. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34245897.
21. ConChatterjee S, Agrawal D, Agrawal P, Parchand SM, Sahu A. Cataract surgery in retinitis pigmentosa. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(7):1753-1757. doi:10.4103/ijo.IJO_2916_20.
22. Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E., Tan A. G., Smith W., Wang J. J. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the blue Mountains eye study. *Ophthalmology.* 2006;113(11):2020–2025. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.05.047. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Dag MY, Afrashi F, Nalcaci S, et al. The efficacy of "IOL-Vip Revolution" telescopic intraocular lens in age-related macular degeneration cases with senile cataract. *Eur J Ophthalmol* 2019;29:615-20. [Crossref] [PubMed]
24. Daien V, Nguyen V, Morlet N, Arnold JJ, Essex RW, Young S, Hunyor A, Gillies MC, Barthelmes D; Fight Retinal Blindness! Study Group. Outcomes and Predictive Factors After Cataract Surgery in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration. The Fight Retinal Blindness! Project. *Am J Ophthalmol.* 2018 Jun;190:50-57. doi: 10.1016/j.ajo.2018.03.012. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29550186.
25. Davies EC, Pineda R 2nd. Cataract surgery outcomes and complications in retinal dystrophy patients. *Can J Ophthalmol.* 2017 Dec;52(6):543-547. doi: 10.1016/j.jcjo.2017.04.002. Epub 2017 Jul 22. PMID: 29217020.
26. De Rojas JO, Schuerch K, Mathews PM, Cabral T, Hazan A, Sparrow J, Tsang SH, Suh LH. Evaluating Structural Progression of Retinitis Pigmentosa After Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol.* 2017 Aug;180:117-123. doi: 10.1016/j.ajo.2017.05.026. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28601586.
27. Downie LE, Busija L, Keller PR. Blue-light filtering intraocular lenses (IOLs) for protecting macular health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 22;5(5):CD011977. doi: 10.1002/14651858.CD011977.pub2. PMID: 29786830; PMCID: PMC6494477.
28. Fogli S, Del Re M, Rofi E, Posarelli C, Figus M, Danesi R. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (Lond).* 2018 Jun;32(6):1010-1020. doi: 10.1038/s41433-018-0021-7. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29398697; PMCID: PMC5997665.
29. Franzone F, Nebbioso M, Pergolizzi T, Attanasio G, Musacchio A, Greco A, Limoli PG, Artico M, Spandidos DA, Taurone S, Agostinelli E. Anti-inflammatory role of curcumin in retinal disorders (Review). *Exp Ther Med.* 2021 Jul;22(1):790. doi: 10.3892/etm.2021.10222. Epub 2021 May 21. PMID: 34055089; PMCID: PMC8145690.
30. Friedman DS, Jampel HD, Lubomski LH, Kempen JH, Quigley H, Congdon N, et al. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: An evidence-based update. *Ophthalmology.* 2002;109:1902–13. [PubMed] [Google Scholar]
31. Gayton JL, Mackool RJ, Ernest PH, Seabolt RA, Dumont S Implantation of multifocal intraocular lenses using a magnification strategy in cataractous eyes with age-related macular degeneration. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Mar;38(3):415-8. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.12.022.
32. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.* 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Epub 2020 Dec 1. Erratum in: *Lancet Glob Health.* 2021 Apr;9(4):e408. PMID: 33275949; PMCID: PMC7820391.
33. Georgaras S, Wiedemann P, Metaxaki I. Restore as a low vision aid. 20th HSIORS International Congress, Athens 2006.
34. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Rom J Ophthalmol.* 2015 Apr-Jun;59(2):74-7. PMID: 26978865; PMCID: PMC5712933.
35. Go JA, Mamalis CA, Khandelwal SS. Cataract Surgery Considerations for Diabetic Patients. *Curr Diab Rep.* 2021 Dec 30;21(12):67. doi: 10.1007/s11892-021-01418-z. PMID: 34967932.
36. Gologorsky D, Flynn HW Jr. Cataract surgery in the setting of severe pathologic myopia with high axial length: use of pars plana lensectomy and vitrectomy. *Clin Ophthalmol.* 2016 May 27;10:989-92. doi: 10.2147/OPTH.S104475. PMID: 27313443; PMCID: PMC4890728.

37. Grzybowski A, Kanclerz P, Huerva V, Ascaso FJ, Tuuminen R. Diabetes and Phacoemulsification Cataract Surgery: Difficulties, Risks and Potential Complications. *J Clin Med*. 2019 May 20;8(5):716. doi: 10.3390/jcm8050716. PMID: 31137510; PMCID: PMC6572121.
38. Grzybowski A, Wang J, Mao F, Wang D, Wang N. Intraocular vision-improving devices in age-related macular degeneration. *Ann Transl Med*. 2020 Nov;8(22):1549. doi: 10.21037/atm-20-5851. PMID: 33313294; PMCID: PMC7729333.
39. Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2023 Apr 29;401(10386):1459-1472. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02609-5. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36996856.
40. He H, Song H, Meng X, et al. Effects and Prognosis of Cataract Surgery in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(6):1975-1989. doi:10.1007/s40123-022-00563-2
41. Hengerer FH, Auffarth GU, Robbie SJ, et al. First Results of a New Hyperaspheric Add-on Intraocular Lens Approach Implanted in Pseudophakic Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina* 2018;2:900-5. [Crossref] [PubMed]
42. Ho L., Boekhoorn S. S., Liana, et al. Cataract surgery and the risk of aging macula disorder: the rotterdam study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(11):4795-4800. doi: 10.1167/iovs.08-2066. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Hong Y, Li H, Sun Y, Ji Y. A Review of Complicated Cataract in Retinitis Pigmentosa: Pathogenesis and Cataract Surgery. *J Ophthalmol*. 2020;2020:6699103. Published 2020 Dec 21. doi:10.1155/2020/6699103
44. Hurley JB. Retina Metabolism and Metabolism in the Pigmented Epithelium: A Busy Intersection. *Annu Rev Vis Sci*. 2021 Sep 15;7:665-692. doi: 10.1146/annurev-vision-100419-115156. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34102066; PMCID: PMC8922051.
45. Husain R, Liang S, Foster PJ, Gazzard G, Bunce C, Chew PT, et al. Cataract surgery after trabeculectomy: The effect on trabeculectomy function. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:165-70. [PubMed] [Google Scholar]
46. Huynh N, Nicholson BP, Agron E et al. Visual Acuity after Cataract Surgery in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Age-Related Eye Disease Study 2 Report No. 5*. *Ophthalmology* 2014;121(6):1229-36.
47. Jampel HD, Solus JF, Tracey PA, Gilbert DL, Loyd TL, Jefferys JL, et al. Outcomes and bleb-related complications of trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2012;119:712-22. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list].
48. Jeon S, Choi A, Kwon H. Clinical outcomes after implantation of extended depth-of-focus AcrySof® Vivity® intraocular lens in eyes with low-grade epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Dec;260(12):3883-3888. doi: 10.1007/s00417-022-05751-1. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35796821.
49. Jha KA, Rasiah PK, Gentry J, Del Mar NA, Kumar R, Adebisi A, Reiner A, Gangaraju R. Mesenchymal stem cell secretome protects against oxidative stress-induced ocular blast visual pathologies. *Exp Eye Res*. 2022 Feb;215:108930. doi: 10.1016/j.exer.2022.108930. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35016886.
50. Jonas JB, Xu L. Histological changes of high axial myopia. *Eye (Lond)*. 2014 Feb;28(2):113-7. doi: 10.1038/eye.2013.223. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24113300; PMCID: PMC3930258.
51. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*. 2020 Oct;37:101799. doi: 10.1016/j.redox.2020.101799. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33248932; PMCID: PMC7767789.
52. Kauppinen A., Paterno J.J., Blasiak J., Salminen A., Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell. Mol. Life Sci*. 2016;73:1765-1786. doi: 10.1007/s00018-016-2147-8. - DOI - PMC - PubMed
53. Kaur K, Gurnani B. Low Vision Aids. 2023 May 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 36256771.
54. Kaur M, Shaikh F, Falera R, Titiyal JS. Optimizing outcomes with toric intraocular lenses. *Indian J Ophthalmol*. 2017 Dec;65(12):1301-1313. doi: 10.4103/ijo.IJO_810_17. PMID: 29208810; PMCID: PMC5742958.
55. Kaymak H, Graff B, Nienhaus S, et al. Selektion von Intraokularlinsen bei Patienten mit Makulopathien [Selection of Intraocular Lenses for Patients with Maculopathies]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2020;237(7):894-902. doi:10.1055/a-1160-5917.
56. Kiser PD, Palczewski K. Retinoids and Retinal Diseases. *Annu Rev Vis Sci*. 2016 Oct;2:197-234. doi: 10.1146/annurev-vision-111815-114407. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27917399; PMCID: PMC5132409.
57. Klein B. E. K. Is the risk of incidence or progression of age-related macular degeneration increased after cataract surgery? *Archives of Ophthalmology*. 2009;127(11):1528-1529. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.258.
58. Kohnen T, Klaproth OK. Asphärische intraokularlinsen [Aspheric intraocular lenses]. *Ophthalmologe*. 2008 Mar;105(3):234-40. German. doi: 10.1007/s00347-008-1718-y. PMID: 18311568.
59. Kung JS, Choi DY, Cheema AS, Singh K. Cataract surgery in the glaucoma patient. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015 Jan-Mar;22(1):10-7. doi: 10.4103/0974-9233.148343. PMID: 25624668; PMCID: PMC4302462.
60. Kuo IC, Broman AT, Massof RW, Park W. The impact of cataract surgery on patients from a low-vision clinic. *Can J Ophthalmol*. 2011 Oct;46(5):391-8.e1. doi: 10.1016/j.jcjo.2011.07.008. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21995980.

61. Lam JK, Chan TC, Ng AL, Chow VW, Wong VW, Jhanji V. Outcomes of cataract operations in extreme high axial myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Sep;254(9):1811-7. doi: 10.1007/s00417-016-3414-y. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27313161.
62. Leat SJ, Legge GE, Bullimore MA. What is low vision? A re-evaluation of definitions. *Optom Vis Sci*. 1999 Apr;76(4):198-211. doi: 10.1097/00006324-199904000-00023. PMID: 10333182.
63. Lee JY, Care RA, Della Santina L, Dunn FA. Impact of Photoreceptor Loss on Retinal Circuitry. *Annu Rev Vis Sci*. 2021 Sep 15;7:105-128. doi: 10.1146/annurev-vision-100119-124713. PMID: 34524879; PMCID: PMC8711296.
64. Lenin R, Thomas SM, Gangaraju R. Endothelial Activation and Oxidative Stress in Neurovascular Defects of the Retina. *Curr Pharm Des*. 2018;24(40):4742-4754. doi: 10.2174/1381612825666190115122622. PMID: 30644342.
65. Leung TW, Li RW, Kee CS. Blue-Light Filtering Spectacle Lenses: Optical and Clinical Performances. *PLoS One*. 2017 Jan 3;12(1):e0169114. doi: 10.1371/journal.pone.0169114. PMID: 28045969; PMCID: PMC5207664.
66. L  veillard T, Sahel JA. Metabolic and redox signaling in the retina. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Oct;74(20):3649-3665. doi: 10.1007/s00018-016-2318-7. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27543457; PMCID: PMC5597695.
67. Li SY, Fung FK, Fu ZJ, Wong D, Chan HH, Lo AC. Anti-inflammatory effects of lutein in retinal ischemic/hypoxic injury: in vivo and in vitro studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Sep 6;53(10):5976-84. doi: 10.1167/iovs.12-10007. PMID: 22871829.
68. Limoli P, Carpi R, Scalinci SZ, Vingolo EM., Miopia elevata, chirurgia della cataratta e ipovisione. Quando operare e come operare. *Viscchirurgia*, 1-2013, XXVIII anno, 20-23.
69. Limoli P, D'Amato L, Gilardi E, Solari R. Potenzamento a lungo termine e plasticit  neurosinaptica. Studio degli effetti della fotostimolazione neurale sul sistema neurovisivo. *Il Subvedente*, N.2, 9/1999, 2-18.
70. Limoli P, D'Amato L, Giulotto A, Mantovani A, Franzetti M. Le esigenze del paziente ipovedente. *Bollettino di Oculistica*, 987-991, anno 71, n. 5, 1992.
71. Limoli PG, Carpi R, Rossi M, Vingolo EM, Giacomotti E, D'Amato L, Tassi F. L'impianto di IOL difrattiva per il paziente ipovedente. *La Voce A.I.C.C.E.R.* 2/2010, 20-24
72. Limoli PG, Limoli C, Vingolo EM, Franzone F, Nebbioso M. Mesenchymal stem and non-stem cell surgery, rescue, and regeneration in glaucomatous optic neuropathy. *Stem Cell Res Ther*. 2021 May 6;12(1):275. doi: 10.1186/s13287-021-02351-4. PMID: 33957957; PMCID: PMC8101217.
73. Limoli PG, Limoli C, Vingolo EM, Franzone F, Nebbioso M. Mesenchymal stem and non-stem cell surgery, rescue, and regeneration in glaucomatous optic neuropathy. *Stem Cell Res Ther*. 2021 May 6;12(1):275. doi: 10.1186/s13287-021-02351-4. PMID: 33957957; PMCID: PMC8101217.
74. Limoli PG, Limoli CSS, Morales MU, Vingolo EM. Mesenchymal stem cell surgery, rescue and regeneration in retinitis pigmentosa: clinical and rehabilitative prognostic aspects. *Restor Neurol Neurosci*. 2020;38(3):223-237. doi: 10.3233/RNN-190970. PMID: 32310198; PMCID: PMC7504992.
75. Limoli PG, Vingolo EM, D'Amato L, Giacomotti E, Solari R, Di Corato R, Carpi R. ReSTOR, Virtual Rehabilitation and Maculopathy. Can We Talk About a Surgical Way for Visual Rehabilitation? Case Report and Considerations. *Proceedings of ARVO 2009 – USA*.
76. Limoli PG, Vingolo EM, Limoli C, Nebbioso M. Antioxidant and Biological Properties of Mesenchymal Cells Used for Therapy in Retinitis Pigmentosa. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Oct 13;9(10):983. doi: 10.3390/antiox9100983. PMID: 33066211; PMCID: PMC7602011.
77. Ma Y, Huang J, Zhu B et al. Cataract surgery in patients with bilateral advanced age-related macular degeneration: Measurement of visual acuity and quality of life. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(6):1248-55.
78. Masland RH. The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci*. 2001 Sep;4(9):877-86. doi: 10.1038/nn0901-877. PMID: 11528418. Balasubramanian V, Sterling P. Receptive fields and functional architecture in the retina. *J Physiol*. 2009 Jun 15;587(Pt 12):2753-67. doi: 10.1113/jphysiol.2009.170704. PMID: 19525561; PMCID: PMC2718235.
79. Medori MC, Naureen Z, Dhuli K, Placidi G, Falsini B, Bertelli M. Dietary supplements in retinal diseases, glaucoma, and other ocular conditions. *J Prev Med Hyg*. 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E189-E199. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2760. PMID: 36479474; PMCID: PMC9710404.
80. Miura G, Baba T, Tatsumi T, Yokouchi H, Yamamoto S. The Impact of Cataract Surgery on Contrast Visual Acuity and Retinal Sensitivity in Patients with Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol*. 2021;2021:2281834. Published 2021 Nov 15. doi:10.1155/2021/2281834
81. M  n  st  m E, Wachtmeister L. The impact of cataract surgery on low vision patients. A population based study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 Oct;75(5):569-76. doi: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00151.x. PMID: 9469558.
82. Montrone L, Macinagrossa G. Phacoemulsification and dexamethasone intravitreal implant in diabetic patients: A combined approach. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Nov;31(6):3532-3536. doi: 10.1177/11206721211039347. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34382420.

83. Narimatsu T, Negishi K, Miyake S, Hirasawa M, Osada H, Kurihara T, Tsubota K, Ozawa Y. Blue light-induced inflammatory marker expression in the retinal pigment epithelium-choroid of mice and the protective effect of a yellow intraocular lens material in vivo. *Exp Eye Res.* 2015 Mar;132:48-51. doi: 10.1016/j.exer.2015.01.003. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25576667.
84. Nebbioso M, Franzone F, Lambiase A, Bonfiglio V, Limoli PG, Artico M, Taurone S, Vingolo EM, Greco A, Polimeni A. Oxidative Stress Implication in Retinal Diseases-A Review. *Antioxidants (Basel).* 2022 Sep 10;11(9):1790. doi: 10.3390/antiox11091790. PMID: 36139862; PMCID: PMC9495599.
85. Ohno-Matsui K, Lai TY, Lai CC, Cheung CM. Updates of pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2016 May;52:156-87. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.12.001. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26769165.
86. Ozawa Y. Oxidative stress in the light-exposed retina and its implication in age-related macular degeneration. *Redox Biol.* 2020 Oct;37:101779. doi: 10.1016/j.redox.2020.101779. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33172789; PMCID: PMC7767731.
87. Patsoura E, Georgaras S. Multifocal IOLs as a low vision aid in eyes with AMD. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Oct;38(10):1880-1. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.08.014. PMID: 22999629.
88. Peterson SR, Silva PA, Murtha TJ, Sun JK. Cataract Surgery in Patients with Diabetes: Management Strategies. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(1):75-82. doi: 10.1080/08820538.2017.1353817. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29144826.
89. Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW, Schulze R., Jr Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and nonglaucomatous eyes: Evaluation of a causal relationship between the natural lens and open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:1946-55. [PubMed] [Google Scholar]
90. Racic T, Chang A, Fernando N, Brandli A, Natoli R, Penfold P, Provis JM, Rutar M. Anti-inflammatory and neuroprotective properties of the corticosteroid fludrocortisone in retinal degeneration. *Exp Eye Res.* 2021 Nov;212:108765. doi: 10.1016/j.exer.2021.108765. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34509498.
91. Rappoport D, Goldberg M, Bukelman A, Katz H, Goldberg L, Pollack A. [PHACOEMULSIFICATION IN EYES WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (AMD)]. *Harefuah.* 2017 Feb;156(2):79-83. Hebrew. PMID: 28551897.
92. Rodrigues EB, Farah ME, Bottós JM, Bom Aggio F. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Retinal Diseases. *Dev Ophthalmol.* 2016;55:212-20. doi: 10.1159/000431197. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26502088.
93. Salaga-Pylak M, Kowal M, Zarnowski T. Deterioration of filtering bleb morphology and function after phacoemulsification. *BMC Ophthalmol.* 2013;13:17. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
94. Saraf SS, Ryu CL, Ober MD. The effects of cataract surgery on patients with wet macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015;160(3):487-492.
95. Shen Y. Stem cell therapies for retinal diseases: from bench to bedside. *J Mol Med (Berl).* 2020 Oct;98(10):1347-1368. doi: 10.1007/s00109-020-01960-5. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32794020.
96. Shingleton BJ, Laul A, Nagao K, Wolff B, O'Donoghue M, Eagan E, et al. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in eyes with pseudoexfoliation: Single-surgeon series. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:1834-41. [PubMed] [Google Scholar]
97. Stock MV, Vollman DE, Baze EF et al. Functional Visual Improvement After Cataract Surgery in Eyes with Age-Related Macular Degeneration: Results of the Ophthalmic Surgical Outcomes Data Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(4):2536-40.
98. Sutter F. K. P., Menghini M., Barthelmes D., et al. Is pseudophakia a risk factor for neovascular age-related macular degeneration? *Investigative Ophthalmology & Visual Science* . 2007;48(4):1472-1475. doi: 10.1167/iovs.06-0766.
99. Teh BL, Megaw R, Borooah S et al. Optimizing cataract surgery in patients with age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2016 22. Pii: S0039-6257(16)30142-4.
100. Tennant MT, Connolly BP. Cataract surgery in patients with retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002 Feb;13(1):19-23. doi: 10.1097/00055735-200202000-00005. PMID: 11807384.
101. Terhaar HM, Henriksen ML, Uhl LK, Boeckling C, Mehaffy C, Hess A, Lappin MR. Pro-inflammatory cytokines in aqueous humor from dogs with anterior uveitis and post-operative ocular hypertension following phacoemulsification, primary glaucoma, and normal healthy eyes. *PLoS One.* 2022 Aug 23;17(8):e0273449. doi: 10.1371/journal.pone.0273449. PMID: 35998207; PMCID: PMC9398016.
102. Tham CC, Kwong YY, Baig N, Leung DY, Li FC, Lam DS. Phacoemulsification versus trabeculectomy in medically uncontrolled chronic angle-closure glaucoma without cataract. *Ophthalmology.* 2013;120:62-7. [PubMed] [Google Scholar]
103. Trauzettel-Klosinski S. Current methods of visual rehabilitation. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 Dec;108(51-52):871-8. doi: 10.3238/arztebl.2011.0871. Epub 2011 Dec 26. PMID: 22259642; PMCID: PMC3258578.
104. Urias EA, Urias GA, Monickaraj F, McGuire P, Das A. Novel therapeutic targets in diabetic macular edema: Beyond VEGF. *Vision Res.* 2017 Oct;139:221-227. doi: 10.1016/j.visres.2017.06.015. Epub 2017 Oct 16. PMID: 28993218.
105. Usategui-Martín R, Puertas-Neyra K, Galindo-Cabello N, Hernández-Rodríguez LA, González-Pérez F, Rodríguez-Cabello JC, González-Sarmiento R, Pastor JC, Fernandez-Bueno I. Retinal Neuroprotective Effect of Mesenchymal Stem Cells Secretome Through Modulation of Oxidative Stress, Autophagy, and Programmed Cell Death. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022 Apr 1;63(4):27. doi: 10.1167/iovs.63.4.27. PMID: 35486068; PMCID: PMC9055551.

106. Vagge A, Ferro Desideri L, Del Noce C, Di Mola I, Sindaco D, Traverso CE. Blue light filtering ophthalmic lenses: A systematic review. *Semin Ophthalmol.* 2021 Oct 3;36(7):541-548. doi: 10.1080/08820538.2021.1900283. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33734926.
107. van Nispen RM, Virgili G, Hoeben M, Langelaan M, Klevering J, Keunen JE, van Rens GH. Low vision rehabilitation for better quality of life in visually impaired adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 27;1(1):CD006543. doi: 10.1002/14651858.CD006543.pub2. PMID: 31985055; PMCID: PMC6984642.
108. Vingolo EM, Rigoni E, Carnevale C, Limoli PG, Domanico D. Long term results on visual function of apodized multifocal IOLs. *Proceedings of ARVO 2014 – USA*
109. Virgili G, Acosta R, Bentley SA, Giacomelli G, Allcock C, Evans JR. Reading aids for adults with low vision. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 17;4(4):CD003303. doi: 10.1002/14651858.CD003303.pub4. PMID: 29664159; PMCID: PMC6494537.
110. Wang SY, Stem MS, Oren G, Shtein R, Lichter PR. Patient-centered and visual quality outcomes of premium cataract surgery: a systematic review. *Eur J Ophthalmol.* 2017 Jun 26;27(4):387-401. doi: 10.5301/ejo.5000978. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28574135.
111. Wang T, Zhang C, Xie H, Jiang M, Tian H, Lu L, Xu GT, Liu L, Zhang J. Anti-VEGF therapy prevents Müller intracellular edema by decreasing VEGF-A in diabetic retinopathy. *Eye Vis (Lond).* 2021 Apr 17;8(1):13. doi: 10.1186/s40662-021-00237-3. PMID: 33865457; PMCID: PMC8053282.
112. Wu MY, Yiang GT, Lai TT, Li CJ. The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Sep 5;2018:3420187. doi: 10.1155/2018/3420187. PMID: 30254714; PMCID: PMC6145164.
113. Yang L, Li H, Zhao X, Pan Y. Association between Cataract Surgery and Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol.* 2022 May 5;2022:6780901. doi: 10.1155/2022/6780901. PMID: 35573811; PMCID: PMC9098349.
114. Yoshida N, Ikeda Y, Murakami Y, Nakatake S, Fujiwara K, Notomi S, Hisatomi T, Ishibashi T. Factors affecting visual acuity after cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 2015 May;122(5):903-8. doi: 10.1016/j.optha.2014.12.003. Epub 2015 Jan 17. PMID: 25601536.
115. Zarbin M. Cell-Based Therapy for Retinal Disease: The New Frontier. *Methods Mol Biol.* 2019;1834:367-381. doi: 10.1007/978-1-4939-8669-9_23. PMID: 30324455.
116. Zhang J, Li P, Zhao G, He S, Xu D, Jiang W, Peng Q, Li Z, Xie Z, Zhang H, Xu Y, Qi L. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles protect retina in a mouse model of retinitis pigmentosa by anti-inflammation through miR-146a-Nr4a3 axis. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Aug 3;13(1):394. doi: 10.1186/s13287-022-03100-x. PMID: 35922863; PMCID: PMC9351183.
117. Zhao Y, Feng K, Liu R, Pan J, Zhang L, Lu X. Vitamins and Mineral Supplements for Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol.* 2019 Feb 21;2019:8524607. doi: 10.1155/2019/8524607. PMID: 30918719; PMCID: PMC6409042.
118. Zhu B, Ma Y, Lin S, Zou H. Vision-related quality of life and visual outcomes from cataract surgery in patients with vision-threatening diabetic retinopathy: a prospective observational study. *Health Qual Life Outcomes.* 2017 Sep 2;15(1):175. doi: 10.1186/s12955-017-0751-4. PMID: 28865457; PMCID: PMC5581410.
119. Zuberbuhler B, Seyedian M, Tuft S. Phacoemulsification in eyes with extreme axial myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Feb;35(2):335-40. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.10.044. PMID: 19185252.



Giuseppe Lo Giudice¹, Alessandro Galan², Irene Gattazzo³

¹ Unità Operativa Complessa di Oculistica, Schiavonia, Ospedali Riuniti Padova Sud, ULSS6

² Centro Oculistico San Paolo, Ospedale Sant'Antonio, Azienda Università, AOPD, Padova

³ Dipartimento NESMOS, Unità Oftalmologia, Ospedale Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma



Terapia chirurgica delle patologie retiniche maculari - Review

Abstract: Negli ultimi anni la chirurgia della retina è cambiata radicalmente apportando nuovi vantaggi in termini di gestione delle patologie retiniche periferiche e recentemente anche di quelle di pertinenza della regione maculare.

Nel 2006 i chirurghi discutevano ancora sull'utilità della chirurgia con calibro 25, così come il trapianto autologo dell'epitelio pigmentato retinico è rimasto un'opzione terapeutica di riferimento per molti pazienti affetti da AMD in fase avanzata a discapito della terapia con farmaci antiVEGF.

L'introduzione di nuove vie di somministrazione, della terapia genica e di device a lento rilascio rivoluzionerà nei prossimi anni l'approccio a forme di maculopatia degenerative ancora oggi povere di trattamento.

In questa review verrà trattato il nuovo approccio chirurgico nella cura delle patologie maculari con particolare riferimento alla AMD neovascolare/atrofica e alla retinopatia diabetica.

Keywords: terapia genica; AMD; iniezioni sottoretiniche; port delivery system.

1. Introduzione

Le malattie mediche della retina, come la retinopatia diabetica (RD) e la degenerazione maculare legata all'età (AMD), sono le principali cause di perdita della vista in tutto il mondo. Mentre le terapie mediche tradizionali, come le iniezioni intravitreali, si sono rivelate efficaci nel trattamento di queste patologie, lo sviluppo di nuovi interventi chirurgici offre il potenziale per soluzioni più durature ed efficaci.

Con questa mini-review, esploreremo gli ultimi progressi nel campo dell'oftalmologia per il trattamento chirurgico delle principali malattie della retina.

2. Degenerazione maculare neovascolare legata all'età

Dal 1985, la terapia per la AMD neovascolare si è rapidamente evoluta (Figura 1). Inizialmente era principalmente parachirurgica, con il trattamento laser ad argon e la terapia fotodinamica, e chirurgica, con la rimozione della membrana neovascolare coroideale sottoretinica, la traslocazione maculare e il trapianto chirurgico dell'epitelio pigmentato retinico (RPE).

La chirurgia di traslocazione maculare, proposta per la prima volta da Lindsey nel 1983, mirava a "spostare" la fovea da un substrato sottoretinico gravemente alterato ad una nuova sede

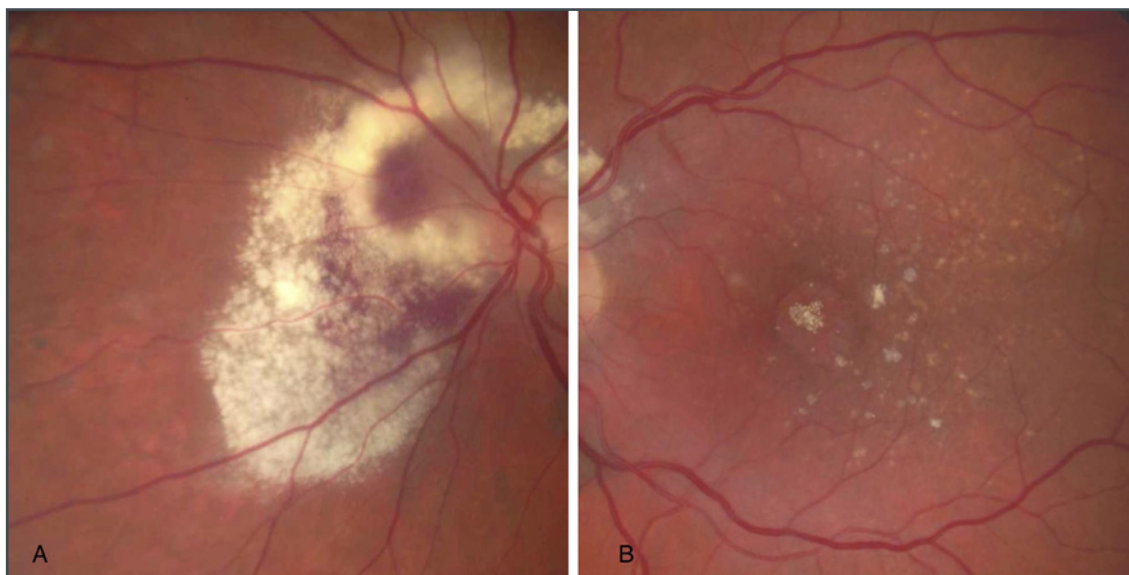


Fig. 1 - (A) AMD neovascolare; (B) AMD atrofica.

con tessuti sottoretinici più sani per preservare e migliorare la visione centrale funzionale [1]. La tecnica originale prevedeva una vitrectomia pars plana (PPV) in anestesia generale e l'induzione di un distacco retinico mediante iniezione transclerale di liquido sottoretinico. Successivamente, veniva eseguita una retinectomia a 360° e conseguentemente rimossi il sangue sottoretinico e la neovascolarizzazione coroideale (CNV). Dopo un riempimento parziale con olio di silicone, veniva eseguita una traslocazione retinica e il riempimento con olio di silicone completato [1]. Sebbene la tecnica chirurgica non fosse scevra da complicanze correlate a insorgenza di distacco di retina, endoftalmite e altre complicanze postoperatorie a breve e lungo termine, si dimostrava sicuramente più efficace della rimozione chirurgica della lesione neovascolare in termini di conservazione della minima acuità visiva.

Anche se dall'approvazione del pegaptanib come prima terapia anti-angiogenica per la neovascolarizzazione oculare nel 2004, il ruolo della chirurgia maculare nel trattamento delle patologie degenerative è diminuito e gli approcci medici sono diventati predominanti [2], i recenti svilup-

pi nel campo della strategia chirurgica stanno cambiando il paradigma di trattamento in molte patologie retiniche. Nell'ottobre 2021, la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato il sistema di somministrazione intraoculare (PDS) per ranibizumab (Susvimo, Genentech/Roche), ampliando il nostro arsenale di strumenti terapeutici per l'AMD umida. Inoltre, nuovi trattamenti, come la terapia genica, rivoluzioneranno il trattamento delle malattie retiniche [3].

Un esempio è RGX-314 (REGENXBIO Inc.), che utilizza il vettore del virus adeno-associato di sierotipo 8 per veicolare un gene che codifica un frammento legante l'antigene anti-VEGF simile al ranibizumab. Il suo scopo è quello di produrre una terapia anti-VEGF continuativa attraverso la somministrazione sottoretinica e sovracoroideale per il trattamento della retinopatia diabetica e dell'AMD neovascolare, con una produzione stabile di anticorpi e un numero ridotto di iniezioni [4, 5, 6]. Questa tecnica prevede la formazione di un bleb sottoretinico con un ago da 41 dopo una PPV, necessaria per la somministrazione sottoretinica.

Sono ora disponibili i dati di uno studio di Fase I/IIa di RGX-314 della durata di due anni. Lo stu-

dio ha arruolato 42 pazienti con AMD umida in cinque coorti, che hanno ricevuto dosi crescenti del sistema di somministrazione sottoretinica, per studiarne la sicurezza e l'efficacia. I sei pazienti della coorte 3, che hanno ricevuto una dose di 6×10^{10} GC/occhio, hanno mostrato un miglioramento della migliore acuità visiva corretta (BVCA) di + 14 lettere rispetto al basale. Inoltre, rispetto ai 12 mesi precedenti la terapia con RGX-314, la coorte 3 ha mostrato un tasso di iniezioni annuali di anti-VEGF inferiore del 66,7%. Analogamente, i pazienti della Coorte 4 e della Coorte 5 hanno presentato una riduzione rispettivamente del 58,3% e dell'81,2% a 1,5 anni. Entrambe le coorti hanno mostrato una visione stabile e una riduzione dello spessore maculare centrale.

Non sono state segnalate risposte immunitarie anomale, infiammazioni oculari correlate al farmaco o infiammazioni post-chirurgiche, evidenziando un profilo di sicurezza e buona tollerabilità [7]. Tuttavia, sono stati segnalati 20 eventi avversi gravi in 13 pazienti, prevalentemente lievi effetti collaterali postoperatori come emorragie congiuntivali (67%), infiammazione (36%), riduzione dell'acuità visiva (17%), irritazione e dolore. Solo un paziente della coorte 5 ad alte dosi ha presentato una riduzione significativa della vista, probabilmente correlata al farmaco [8]. Inoltre, nel 67% dei pazienti sono state riscontrate alterazioni pigmentarie retiniche nel sito della bolla sottoretinica. Pertanto, è necessario prendere in considerazione modifiche all'approccio chirurgico per prevenire le anomalie maculari.

Lo studio è stato esteso a un follow-up di cinque anni e altri studi ne sono derivati. Mentre le iniezioni sottoretiniche di RGX-314 per i pazienti affetti da nAMD sono in corso di valutazione clinica nello studio pivotale ATMOSPHERE, la via sopracoroidea è in corso di valutazione negli

studi di fase 2 AAVIATE e ALTITUDE, rispettivamente per l'AMD neovascolare e la retinopatia diabetica.

3. Atrofia geografica (GA)

L'AMD secca rappresenta quasi l'85-90% di tutti i casi di AMD ed è caratterizzata da degenerazioni irreversibili delle cellule RPE, perdita di fotorecettori retinici e formazione di GA, con conseguente perdita permanente della vista. Si ritiene che lo sviluppo della malattia sia legato a un'anomalia del sistema del complemento [9]. Per risolvere questo problema, il GT005 (Gyroscope Therapeutics) utilizza un virus adeno-associato per veicolare un plasmide che codifica per il Fattore Complemento I (CFI), un inibitore naturale del sistema del complemento [10]. GT-005 è attualmente in fase di valutazione della sicurezza e dell'efficacia in molteplici studi clinici di Fase 1 (FOCUS) e Fase 2 (HORIZON ed EXPLORE), utilizzando un approccio transvitreal o un'incannulata sopracoroideale attraverso il sistema Orbit Subretinal Delivery Device System (Gyroscope Therapeutics) [11]. I risultati preliminari hanno dimostrato sia l'efficacia, con un aumento dei livelli di CFI nel vitreo, sia la sicurezza del GT005, in quanto non sono stati riportati eventi infiammatori oculari significativi [12]. Dodici pazienti hanno presentato lievi effetti avversi post-chirurgici e solo due pazienti hanno avuto un aumento della pressione intraoculare, uno dei quali si è autorisolto [13]. Poiché il follow-up è ancora in corso, gli studi forniranno dati a lungo termine.

Un'altra possibile opzione chirurgica è rappresentata dal trapianto di RPE derivato da cellule staminali pluripotenti indotte [14]. Queste cellule sono derivate da cellule somatiche di pazienti affetti da GA, si differenziano in cellule RPE e crescono su un monostrato di scaffold biodegradabile di acido polilattico-co-glicolico.

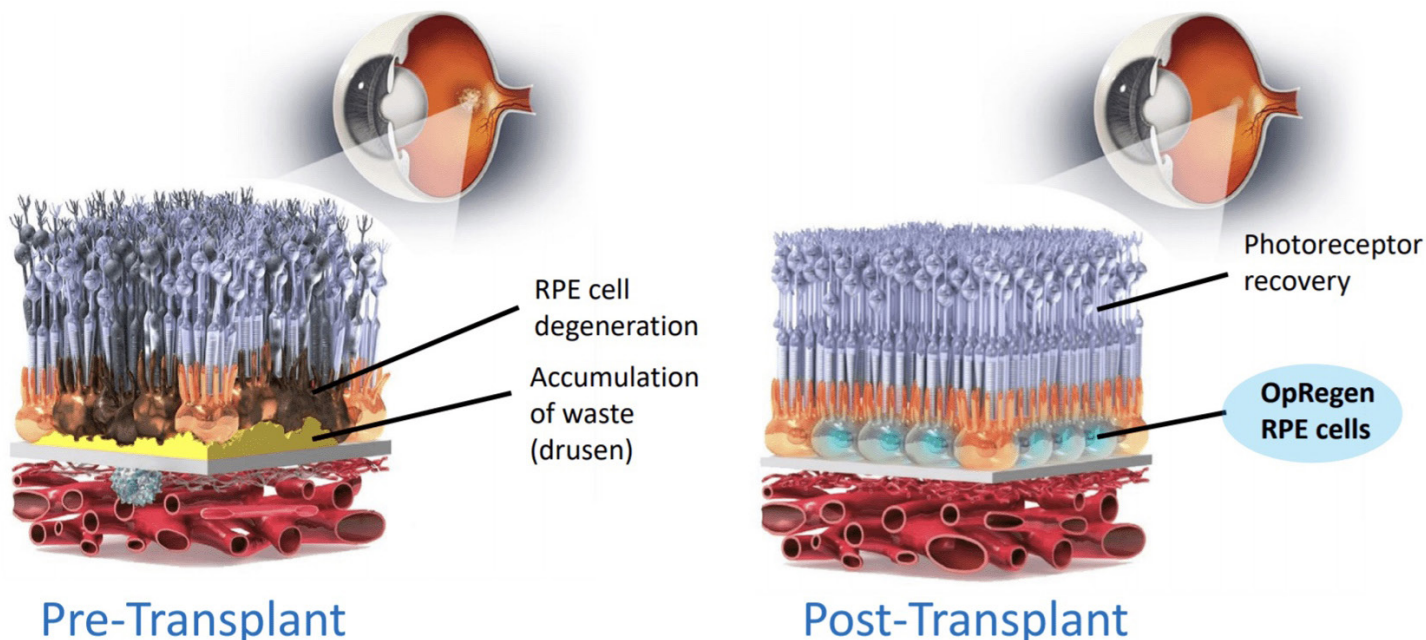


Fig. 2 - Iniezione di cellule RPE sotto la retina, per sostituire le cellule retiniche perse, recuperare la funzione e preservare o migliorare la vista (<chrome-extension://efaidnbmninnibpcajpcglclefindmkaj/https://investor.lineagecell.com/static-files/1b94f7ea-9c63-453c-a920-659a960a74c4>).

Il loro trapianto sottoretinico eviterebbe un'ulteriore degradazione della retina neurosensoriale sovrastante [14, 15, 16]. La tecnica chirurgica consiste nell'eseguire una PPV, creare una retinotomia pianificata per posizionare le cellule staminali pluripotenti e tamponare con il gas [14]. La fattibilità e la sicurezza sono in corso di valutazione in uno studio clinico di fase 1/2a presso il National Eye Institute.

Analogamente, un altro studio chiamato OpRegen sta valutando il trapianto sottoretinico di cellule RPE derivate da cellule staminali embrionali umane in pazienti con GA (Figura 2). Ad oggi, lo studio di fase 1/2a mostra la sicurezza del trattamento, senza che siano stati segnalati eventi avversi inattesi, né eventi infiammatori.

I dati sull'efficacia sembrano promettenti, con un miglioramento statisticamente significativo della BCVA rispetto agli altri occhi e una risoluzione dell'atrofia retinica esterna alla tomografia a coerenza ottica (OCT) [17].

4. Vie di somministrazione

Con lo sviluppo degli anti-VEGF e degli steroidi

intraoculari, l'iniezione intravitreale è diventata l'opzione più comune per la somministrazione intraoculare, grazie alla loro capacità di entrare nella cavità vitrea con un ago in un contesto clinico ambulatoriale (Figura 3).

Tuttavia, questa via di somministrazione non è esente da complicazioni come endoftalmite, distacco di retina, emorragie, cataratta e ipertensione oculare nel caso degli steroidi intravitreali. Esiste anche il rischio di scatenare risposte immunitarie dell'ospite se la sostanza iniettata raggiunge la circolazione sistemica, come nel caso di alcuni sottotipi di AAV [18].

Inoltre, i sottotipi di AAV sono bloccati dalla membrana limitante interna (ILM); pertanto, non penetrano nella retina neurosensoriale [12].

4.1 Iniezioni sottoretiniche

Per superare la barriera ILM e somministrare agenti terapeutici direttamente ai fotorecettori e alle cellule RPE in regioni focali della retina, sono state sviluppate le iniezioni sottoretiniche. Questa via di somministrazione è meno immunogena delle iniezioni intravitreali a causa della presenza della barriera emato-retinica esterna

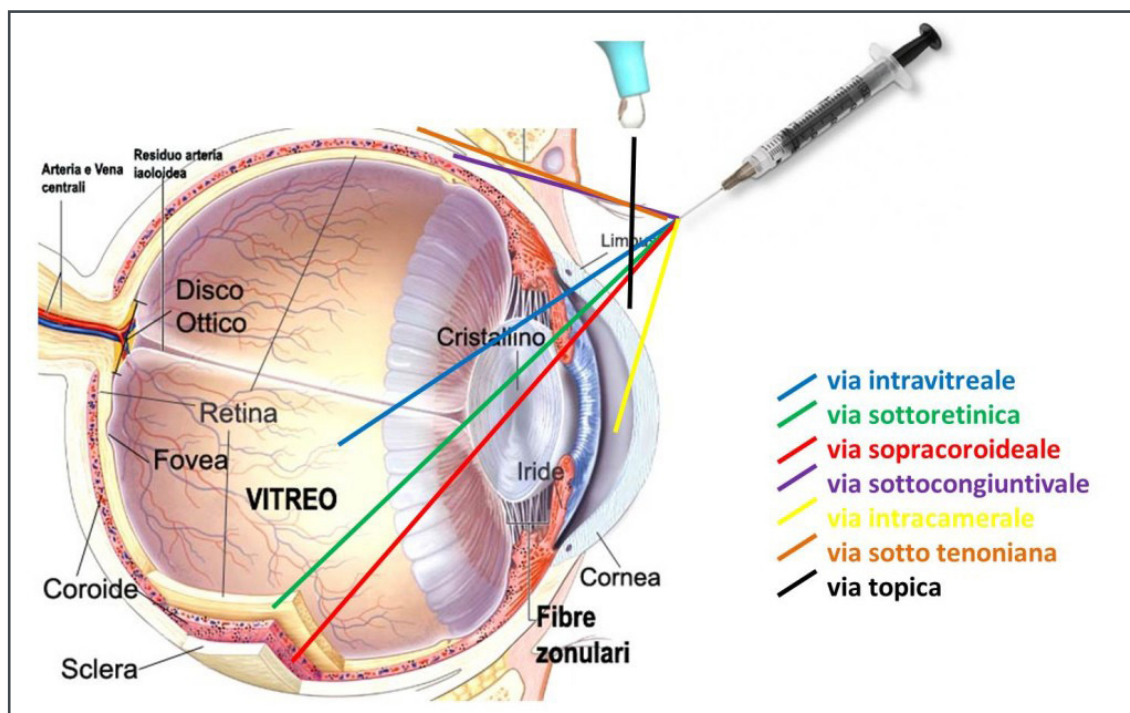


Fig. 3 - Differenti vie di somministrazione (<http://www.fondazionemacula.it/argomenti/terapia-genica/>).

[19]. Esistono due vie per le iniezioni sottoretiniche: transclerale e transvitreale. La via transclerale utilizza un microneedle attraverso la corioide, mentre la via transvitreale viene eseguita con un PPV.

Quest'ultima è più comune nell'uomo, ma non è esente da complicazioni, come emorragia, cataratta, endoftalmite e distacco di retina [20].

4.2 Iniezioni sopracoroideali

La via sopracoroideale è un nuovo metodo per somministrare farmaci alla retina posteriore riducendo al minimo l'esposizione delle strutture anteriori [21, 22].

Sono stati sviluppati microneedles per accedere a questo spazio, che si trova tra la parete sclerale e la vascolarizzazione corioideale, e per avanzare nello spazio sopracoroideo [23], evitando la necessità di una chirurgia vitreoretinica invasiva [20].

Tuttavia, le particelle più grandi, come gli steroidi, le particelle virali o le nanoparticelle, dovrebbero evitare una rapida uscita dallo spazio

sopracoroideale dotato di alto flusso sanguigno [24]. Inoltre, poiché lo spazio sopracoroideale si trova al di fuori della barriera ematoretinica esterna, esiste il rischio potenziale di risposte immunitarie dell'ospite alla particella virale o al transgene [25].

5. Retinopatia diabetica

La retinopatia diabetica rappresenta una delle principali cause di cecità nei Paesi industrializzati, con una prevalenza mondiale del 34,6% (93 milioni di persone), diventando un problema socioeconomico rilevante [26].

Pertanto, la ricerca in questo campo si concentra sia sul miglioramento dei trattamenti esistenti sia sullo studio di nuovi sistemi di somministrazione.

Attualmente si stanno studiando diversi approcci alla terapia anti-VEGF, tra cui la somministrazione prolungata, i farmaci ad alto dosaggio e una nuova piattaforma di coniugati anticorpo-biopolimero, oltre a esplorare nuovi trattamenti oltre agli agenti anti-VEGF [27].

Nello studio clinico PANORAMA, le iniezioni mensili di aflibercept (Eylea, Regeneron) sono risultate in grado di ridurre significativamente l'insorgenza di complicanze pericolose per la vista nella DR non proliferativa moderata e grave senza edema maculare diabetico (DME) coinvolgente il centro.

Le conseguenze legate alla DR proliferativa, tra cui l'emorragia vitreale e i distacchi retinici trazionali, richiedono solitamente un intervento chirurgico [28].

L'aflibercept è stato studiato anche ad alte dosi (8 mg) nello studio PHOTON, che ha dimostrato che, somministrato a intervalli di 12 o 16 settimane, fornisce una BCVA non inferiore a quella dell'aflibercept standard da 2 mg, dosato ogni 8 settimane [29].

Inoltre, un nuovo anti-VEGF, tarcocimab, è in fase di studio GLEAM e GLIMMER per valutare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione intravitreale di 5 mg nel trattamento della DME naïve rispetto ad aflibercept [30, 31]. Questo nuovo farmaco è un bioconiugato di un anticorpo monoclonale ricombinante anti-VEGF umanizzato a lunghezza piena e di un biopolimero di fosforilcolina.

Altre potenziali terapie intravitreali anti-VEGF sono attualmente in fase di sperimentazione 2 e 3, tra cui faricimab (Genentech/Roche), RC28-E (RemeGen), conbercept (Chengdu Kanghong Biotech), OPT-302 (Opthea), KSI-301 (Kodiak) e GB-102 (Graybug Vision). Inoltre, ci sono diversi nuovi target in fase 2 di sperimentazione: UBX1325, un inibitore senolitico di Bcl-xL, THR-149 (Oxurion), un peptide biciclico che inibisce selettivamente la callicreina plasmatica umana, e D-4517.2 (Ashvattha Therapeutics), un inibitore della tirosin-chinasi. Molti di questi sembrano offrire una maggiore durata o un rilascio prolungato per il trattamento della DR e dell'AMD neovascolare [27].

D'altra parte, il trattamento chirurgico della DME ha ottenuto un'attenzione significativa con l'approvazione del PDS con ranibizumab (Susvimo 100 mg/mL, Genentech/Roche) nell'ottobre 2021 [31].

Il PDS è un impianto intraoculare permanente e ricaricabile che viene posizionato nel quadrante supero-temporale dell'occhio. La tecnica chirurgica consiste in una peritomia e dissezione congiuntivale di 6 × 6 mm, seguita da emostasi sclerale, che consente un'incisione sclerale a tutto spessore di 3,5 mm di lunghezza, a 4 mm dal limbus.

Il laser viene applicato alla pars plana, che viene quindi aperta per rilasciare l'impianto SUVISMO. Questo PDS rilascia continuamente ranibizumab nel tempo e può essere ricaricato in ufficio [32]. Due studi randomizzati di fase 3, PAGODA e PAVILION, valutano il PDS con ranibizumab nel trattamento della retinopatia diabetica in pazienti rispettivamente con e senza DME coinvolgente il centro.

Le procedure di sostituzione delle capsule avvengono rispettivamente ogni 24 e 36 settimane [33, 34, 35].

6. Conclusioni

Con l'emergere di nuovi approcci terapeutici, il trattamento delle malattie retiniche continuerà inevitabilmente a spostarsi tra interventi medici e chirurgici. L'avvio di vari studi facilita il progresso della retina e migliora la cura dei pazienti.

Queste sperimentazioni offrono opportunità di collaborazione tra ricercatori, medici e partner industriali, che potrebbero portare allo sviluppo di trattamenti e terapie più efficaci.

Con l'introduzione di nuovi trattamenti, tra cui diverse opzioni chirurgiche, c'è la speranza di soluzioni più durature e persino permanenti in molte delle patologie retiniche.

REFERENCES

1. Vander JF. Macular translocation. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2000;11(3):159-165. DOI: 10.1097/00055735-200006000-00001
2. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351:2805-2816
3. Deaner J, Vajzovic L. Surgical Innovations to Treat Medical Retinal Diseases. *Retina Today*; 2021. pp. 34-36. Available from: <https://retinatoday.com/articles/2021-nov-dec/surgical-innovations-to-treat-medical-retinal-diseases>
4. Avery RL. Two-year results from the subretinal RGX-314 gene therapy phase 1/2a study for the treatment of nAMD, and an update on suprachoroidal trials. [Paper presentation]. In: Retina subspecialty day, American Academy of Ophthalmology, 125 th Annual Meeting, New Orleans, LA, United States; 12 November 2021
5. RGX-314 Gene Therapy Administered in the Suprachoroidal Space for Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD) (AAVIATE). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04514653> [Accessed: October 29, 2021]
6. RGX-314 Gene Therapy Administered in the Suprachoroidal Space for Participants with Diabetic Retinopathy (DR) without Center Involved-Diabetic Macular Edema (CI-DME) (ALTITUDE). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04567550> [Accessed: October 29, 2021]
7. REGENXBIO Announces Additional Positive Interim Phase I/IIa and Long-Term Follow-up Data of RGX-314 for the Treatment of Wet AMD. Available from: <http://www.prnewswire.com/news-releases/regenxbioannounces-additional-positive-interim-phase-iiia-and-long-term-follow-up-dataof-rgx-314-for-the-treatment-of-wet-amd-301228344.html> [Accessed: April 1, 2021]
8. Siddiqui FA, Aziz AA, Khanani AM. Gene therapy for neovascular AMD an update on ongoing clinical trials. *Retinal Physician*. 2020;17:36-39. Available from: <https://www.retinalphysician.com/issues/2020/special-edition-2020/gene-therapy-for-neovascular-amd>
9. Bahadorani S, Singer M. Recent advances in the management and understanding of macular degeneration. *F1000Research*. 2017;6:519
10. Dreismann AK, McClements ME, Barnard AR, Orhan E, Hughes JP, Lachmann PJ, et al. Functional expression of complement factor I following AAV-mediated gene delivery in the retina of mice and human cells. *Gene Therapy*. 2021;28:265-276
11. Grishanin R, Vuilleminot B, Sharma P, Keravala A, Greengard J, Gelfman C, et al. Preclinical evaluation of ADV-022, a novel gene therapy approach to treating wet age-related macular degeneration. *Molecular Therapy*. 2019;27:118-129
12. Kiss S, Oresic Bender K, Grishanin RN, Hanna KM, Nieves JD, Sharma P, et al. Longterm safety evaluation of continuous intraocular delivery of aflibercept by the intravitreal gene therapy candidate ADV-022 in nonhuman primates. *Translational Vision Science & Technology*. 2021;10:34
13. Waheed NK. FOCUS interim results: GT005 gene therapy phase I/II study for the treatment of geographic atrophy. [PowerPoint slides] Virtual presentation at Angiogenesis, Exudation, and Degeneration. 12 February 2021. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.gyroscoptex.com/wp-content/uploads/2021/02/Waheed-Focus_FINAL.pdf
14. A Phase I/IIa Trial for Autologous Transplantation of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium for Geographic Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04339764> [Accessed: July 15, 2021]
15. Ohmine S, Dietz AB, Deeds MC, et al. Induced pluripotent stem cells from GMP-grade hematopoietic progenitor cells and mononuclear myeloid cells. *Stem Cell Research & Therapy*. 2011;2(6):46
16. Buchholz DE, Hikita ST, Rowland TJ, et al. Derivation of functional retinal pigmented epithelium from induced pluripotent stem cells. *Stem Cells*. 2009;27(10):2427-2434
17. Ip M. OpRegen trial: Phase I/IIa dose escalation study of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium cells transplanted subretinally in patients with advanced AMD. [Paper presentation]. In: Retina subspecialty day, American Academy of Ophthalmology, 125 th Annual Meeting, New Orleans, LA, United States. 12 November 2021
18. Peng Y, Tang L, Zhou Y. Subretinal injection: A review on the novel route of therapeutic delivery for vitreoretinal diseases. *Ophthalmic Research*. 2017;58:217-26.2442
19. Khanani AM, Thomas MJ, Aziz AA, Weng CY, Danzig CJ, Yiu G, et al. Review of gene therapies for age-related macular degeneration. *Eye (London, England)*. 2022;36(2):303-311. DOI: 10.1038/s41433-021-01842-1
20. Yiu G, Chung SH, Mollhoff IN, Nguyen UT, Thomasy SM, Yoo J, et al. Suprachoroidal and subretinal injections of AAV using transscleral microneedles for retinal gene delivery in nonhuman primates. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*. 2020;16:179-191

21. Moisseiev E, Loewenstein A, Yiu G. The suprachoroidal space: From potential space to a space with potential. *Clinical Ophthalmology*. 2016;10:173-178
22. Emami-Naeini P, Yiu G. Medical and surgical applications for the suprachoroidal space. *International Ophthalmology Clinics*. 2019;59:195-207
23. Yiu G, Pecan P, Sarin N, Chiu SJ, Farsiu S, Mruthyunjaya P, et al. Characterization of the choroid-scleral junction and suprachoroidal layer in healthy individuals on enhanced-depth imaging optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132:174-181
24. Shen J, Kim J, Tzeng SY, Ding K, Hafiz Z, Long D, et al. Suprachoroidal gene transfer with nonviral nanoparticles. *Science Advances*. 2020;6(27). DOI: 10.1126/sciadv.aba1606
25. Chung SH, Mollhoff IN, Mishra A, Sin T-N, Ngo T, Ciulla T, et al. Host immune responses after suprachoroidal delivery of AAV8 in nonhuman primate eyes. *Human Gene Therapy*. 2021;32:682-693
26. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA. Ying G-s, diabetic retinopathy preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2019. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.09.025
27. Kiyakoza L, Sridhar J. DR Research Roundup: Phase 2 and 3. *Retina Today*; November/December, 2022. pp. 42-44. Available from: <https://retinatoday.com/articles/2022-nov-dec/dr-research-roundup-phase-2-and-3>
28. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Diabetic Retinopathy. Available from: <http://www.preventblindness.org/wp-content/uploads/2017/10/factsheet.pdf> [Accessed: September 8, 2022]
29. Boyer DS. Treatment of moderately severe to severe nonproliferative diabetic retinopathy with intravitreal aflibercept injection: 52-week results from the phase 3 PANORAMA study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019;60(9):1731-1731
30. Aflibercept 8 mg Meets Primary Endpoints in Two Global Pivotal Trials for DME and wAMD, with a Vast Majority of Patients Maintained on 12 and 16-Week Dosing Intervals [Press Release]. Regeneron. Available from: <http://www.investor.regeneron.com/newsreleases/news-release-details/aflibercept-8-mg-meets-primary-endpoints-two-global-pivotal>; [Accessed: September 8, 2022]
31. A Trial to Evaluate the Efficacy, Durability, and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Participants with Diabetic Macular Edema (DME) (GLEAM). [Updated: June 6, 2022]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04611152> [Accessed: October 12, 2022]
32. A Study to Evaluate the Efficacy, Durability, and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Participants with Diabetic Macular Edema (DME) (GLIMMER). [Updated: June 6, 2022]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04603937> [Accessed: July 28, 2022]
33. Ranade SV, Wieland MR, Tam T, et al. The port delivery system with ranibizumab: A new paradigm for long-acting retinal drug delivery. *Drug Delivery*; 2022;29(1):1326-1334
34. This Study Will Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of the Port Delivery System with Ranibizumab in Participants with Diabetic Macular Edema Compared with Intravitreal Ranibizumab (Pagoda). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04108156.4>
35. A Multicenter, Randomized Study in Participants with Diabetic Retinopathy without Center-Involved Diabetic Macular Edema to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Ranibizumab Delivered Via the Port Delivery System Relative to the Comparator Arm (PAVILION). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04503551>



Guido Giannecchini, Iacopo Giannecchini

Studio Oculistico Giannecchini, Viareggio



Chiusura spontanea di un foro maculare idiopatico al II stadio: Case Report

ABSTRACT

Gli Autori descrivono un caso di chiusura spontanea di un foro maculare idiopatico a tutto spessore al II stadio, che si è verificato in una donna di anni 57. Il progettato intervento è stato dilazionato di alcuni mesi durante la pandemia di Covid 19, quando gli interventi non urgenti erano stati rimandati per l'utilizzo delle strutture sanitarie ospedaliere e della Case di Cura convenzionate nella cura dei pazienti affetti dall'infezione pandemica. Quando la paziente, dopo circa sei mesi, si è presentata all'Ospedale dove si sarebbe dovuto praticare l'intervento, un esame OCT preoperatorio ha dimostrato una chiusura spontanea del foro con ripristino praticamente completo della normale anatomia della regione maculare e un netto miglioramento della Acuità visiva. Discutono sulle cause che possono portare alla formazione di un foro maculare a tutto spessore e sulle cause che possono favorire la chiusura spontanea dello stesso.

Conclusione: la chiusura spontanea di un foro maculare a tutto spessore è un'evenienza, non frequente, ma possibile nei fori maculari a tutto spessore al II Stadio, per cui una vigile attesa di qualche mese può evitare un intervento di vitrectomia con peeling della membrana limitante interna e tamponamento con aria o gas.

Keywords: foro maculare a tutto spessore, chiusura spontanea, OCT Spectral-Domain.

Caso clinico

B.S. di anni 57, sesso femminile, è giunta alla nostra osservazione in data 01/06/22 accusando miodesopsie, fotopsie e metamorfopsie all'O. Sin. da una settimana.

La paziente negava malattie degne di nota dal punto di vista generale e presentava un astigmatismo miopico dall'adolescenza.

L'esame obiettivo evidenziava:

- OO Segmento anteriore normale, cristallino in sede e trasparente.

- ODx. visus 10/10 con $-1,50/90$
- O.Sin. visus 3-4/10 distorti con $-0,75sf = -1/75 (T)$
- Tono oculare: OO 14 mmHg

A carico del Fondo Oculare nell'ODx. la papilla ottica e la macula erano oftalmoscopicamente normali, mentre nell'O.Sin. era presente un distacco posteriore di vitreo, una papilla ottica normale e una modesta distrofia della regione maculare.

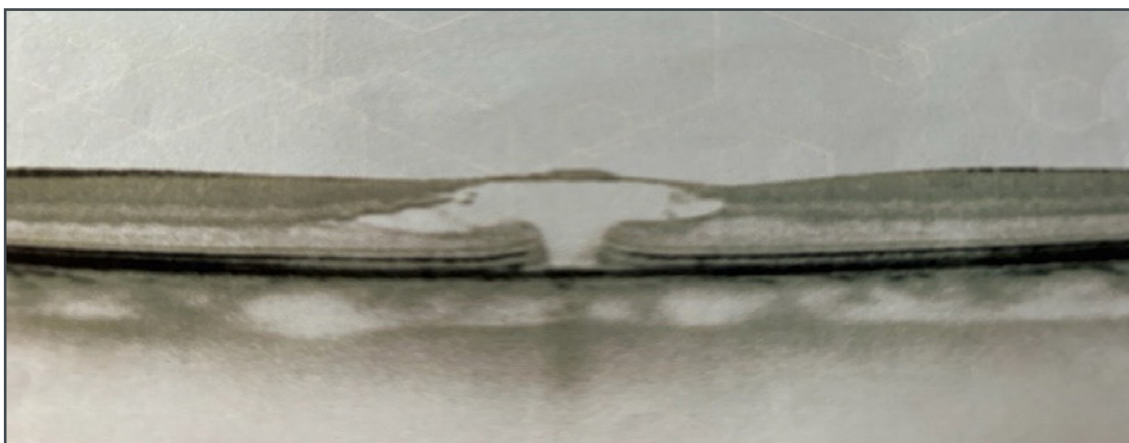


Fig. 1 - OCT durante la prima visita oculistica.

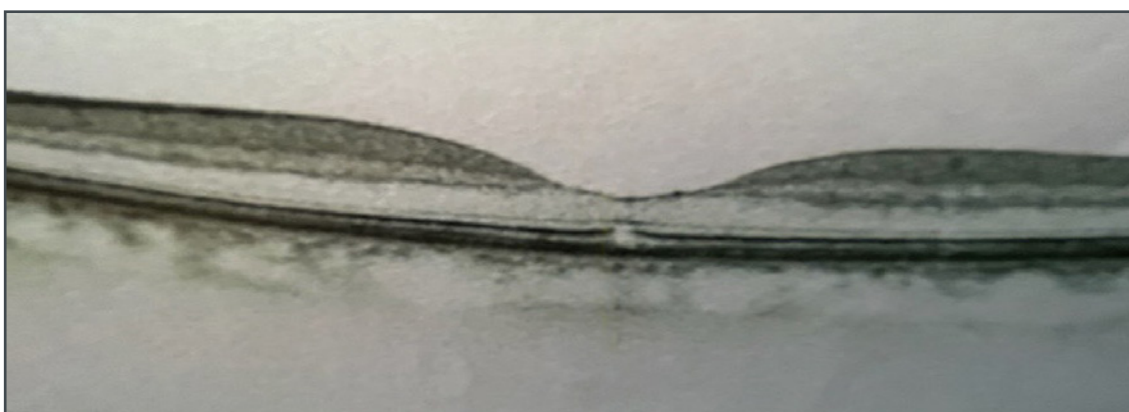


Fig. 2 - OCT al momento del ricovero per il progettato intervento di vitrectomia con peeling della membrana limitante interna ed eventuale tamponamento con aria o gas.

L'esame OCT metteva in evidenza una regione maculare normale nell'O.Dx., mentre nell'O.Sin. era presente un foro maculare a tutto spessore della grandezza di circa 200 micron con presenza di una sottile membrana degli strati retinici interni, che ricopriva il foro stesso (Fig.1).

La paziente veniva informata della condizione della retina dell'O.Sin. e della necessità di un intervento chirurgico di vitrectomia con peeling della membrana limitante interna e tamponamento con aria o gas e veniva indirizzata al Centro dove sarebbe avvenuto l'intervento.

Nel giugno del 2022, in Italia e non solo, eravamo alle prese con l'epidemia di Covid 19, per cui le Strutture Sanitarie erano in grosse difficoltà per l'effettuazione degli interventi, che non fossero di urgenza non differibile, per cui la signora era

stata inserita in una lista di attesa, senza che fosse stabilita una data precisa per l'intervento. Sono così passati alcuni mesi, per la precisione quasi sei, prima che la paziente fosse chiamata per l'esecuzione dell'intervento. Nel frattempo la stessa si era accorta di un miglioramento della qualità della visione dell'O.Sin. e non aveva sentito la necessità di chiedere ulteriori controlli. In effetti un OCT praticato in data 12/01/23, quando la paziente era stata chiamata per eseguire l'intervento, evidenziava una quasi completa chiusura del foro maculare: era presente una piccolissima perdita di sostanza dello strato interno, con un netto miglioramento della acuità visiva (7/10 con correzione) (Fig. 2).

Un ulteriore controllo OCT praticato in data 15/02/23 rilevava una chiusura completa del

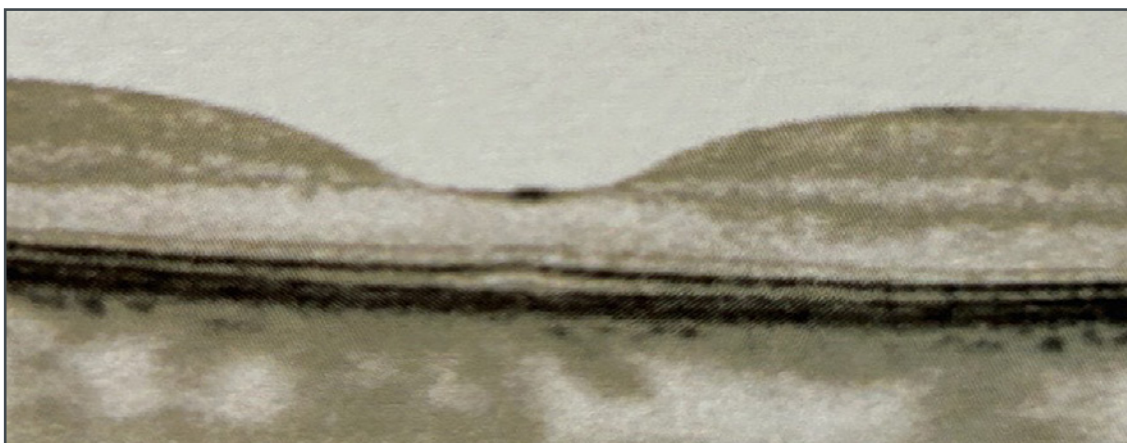


Fig. 3 - OCT dopo un follow-up di 3 mesi.

foro con totale "restitutio ad integrum" dell'anatomia della macula e un visus corretto di 9/10, senza metamorfopsie (Fig. 3).

Discussione

Il foro maculare idiopatico a tutto spessore è stato descritto come entità clinica oltre 100 anni fa. Gass per primo in epoca pre-OCT aveva pubblicato una prima classificazione della malattia in 4 stadi in base alla grandezza del foro e delle condizioni vitreali (1) e Kelly e Wendel nel 1991 avevano dimostrato la possibilità di chiudere il foro maculare con un intervento di vitrectomia (2).

La scoperta dell'OCT (Optical Coherence Tomography) ha permesso di confermare i quattro stadi della malattia descritti da Gass e di valutare meglio, soprattutto con gli OCT Spectral-Domain le condizioni vitreali predisponenti alla formazione del foro (trazioni vitreo-maculari, membrane epiretinali ecc.) (2).

Le cause della formazione di un foro maculare a tutto spessore possono essere varie:

- *Traumi;*
- *Inflammazioni;*
- *Interventi chirurgici sulla retina e sul vitreo;*
- *Miopia elevata, in cui spesso si associa ad un distacco retinico del polo posteriore.*

Ma nella maggior parte dei casi non si rileva

una causa univoca per la formazione del foro e in questi casi si parla di fori maculari idiopatici a tutto spessore (2).

La percentuale di chiusura spontanea riportata per tutti i fori maculari idiopatici a tutto spessore varia dal 3% al 15%. I fori $\leq 250 \mu\text{m}$ hanno percentuale di chiusura più elevata (22,2%) rispetto a quelli nell'intervallo $>250-400 \mu\text{m}$ (13,3%) e $\geq 400 \mu\text{m}$ (0%).

La chiusura è associata a risultati visivi favorevoli e il bridging retinico attraverso le cellule gliali è probabilmente fondamentale per la chiusura (3).

In effetti le guarigioni anatomiche dei FTMHs dopo chirurgia si ottengono in oltre il 90% dei casi, ma non sempre il risultato funzionale corrisponde al risultato anatomico. D'altronde la tecnica operatoria necessita in genere di manovre chirurgiche, che, anche fatte da chirurghi molto esperti, possono essere dannose per i fotorecettori retinici anche in assenza di danni iatrogeni: peeling o inverted flap della membrana limitante interna con utilizzo di coloranti per una migliore visualizzazione della stessa, impiego di membrana amniotica per chiudere i fori di maggiore spessore, fototossicità delle sorgenti luminose. Tutto questo malgrado i miglioramenti che negli ultimi anni hanno rivoluzionato la moderna chirurgia endovitrea.

I motivi che possono portare alla chiusura del foro non sono ancora completamente chiariti, però sono favoriti dalla comparsa di un distacco posteriore di vitreo completo con rilascio delle trazioni vitreali antero-posteriori, dall'effetto ponte del tessuto retinico con proliferazione di cellule gliali intorno al foro e dalla formazione di una membrana epiretinica contrattile, che provoca un restringimento del foro con conseguente proliferazione di cellule alla sua base (4,5,6).

Nel caso da noi descritto l'OCT metteva in evidenza un foro maculare inferiore a 250 micron nella parte che interessava la retina esterna, ma assai più grande in quella che interessava gli strati retinici medi e interni.

Il foro, però, rimaneva coperto da una sottile membrana della retina interna, che faceva da ponte sopra il foro stesso.

Dal momento che nei fori maculari al terzo e quarto stadio, nella effettuazione dell'intervento chirurgico si preferisce praticare attualmente, invece del peeling con asportazione della membrana limitante interna, il cosiddetto "inverted flap", il quale consentirebbe di creare un supporto per la proliferazione delle cellule di Muller all'interno della fovea, di fornire un'impalcatura per la gliosi retinica e di facilitare la formazione di ponti fra le cellule e con questo la chiusura del foro, la presenza di questa copertura sul foro della nostra paziente potrebbe essere stata determinante per la chiusura spontanea del foro stesso.

Questa considerazione darebbe un contributo a validare la tecnica dell'inverted flap per la chiusura dei fori di più grande spessore, ma anche dei fori maculari lamellari (7,8,9).

Conclusioni

Il foro maculare idiopatico a tutto spessore è un'entità clinica ormai ben conosciuta nelle sue caratteristiche anatomiche per i grandi progressi tecnologici dei moderni OCT.

La letteratura ha ben dimostrato come la chirurgia endovitreal con asportazione della ialoide posteriore, peeling della membrana limitante interna e tamponamento con aria o gas, sia in grado di chiudere questi fori maculari a tutto spessore con risultati anatomici eccezionali, anche se, come detto, talora non associati ad altrettanto brillanti risultati funzionali.

La stessa Letteratura ha però anche mostrato come alcuni fori maculari a tutto spessore possano andare incontro a chiusure spontanee (fori traumatici, infiammatori, idiopatici al I o II stadio) con risultati anatomici e funzionali veramente buoni, come accaduto nel caso della paziente da noi descritto.

In questo caso la signora può ringraziare la pandemia da Covid 19, che ha costretto il Chirurgo a ritardare l'intervento!

Ma in quei casi di foro maculare a tutto spessore in cui è statisticamente dimostrata la possibilità di una chiusura spontanea, una vigile attesa di qualche mese può evitare un intervento, ormai ben codificato, ma senz'altro delicato e non scevro da complicanze, e può portare a delle piacevoli sorprese, ricordando un consiglio che il Prof. Luc Durand, Professore Associato della Clinica Oculistica dell'Ospedale Edouard Herriot di Lione, negli anni settanta del secolo passato, dette al più anziano degli Autori di questo lavoro: "La Chirurgia non è fatta per il Chirurgo, ma per il Paziente!".

REFERENCES

- 1) 1. Gass J. D. Idiopathic senile macular hole. *Archives of Ophthalmology* . 1988;106(5):629–639. doi: 10.1001/archophth.1988.01060130683026.
- 2) C.Azzolini et al. Macular Holes: main clinical presentation, diagnosis and therapy. *J Ophthalmol*. 2022;2022:2270861. Published on line 2022apr11.doi:101155/2022/2270861
- 3) Anubhav Garg et al. Spontaneous closure of FTMHs : literature review. *J vitreoretin dis*. 2021 oct24; 6(5): 381-390. Doi: 10-1177/2474126421-1049873
- 4) Canamary A Jr et al. Spontaneous closure of FTMH after release of vitreomacular traction observed on Spectral Domain O.C.T. *Saudi J Ophthalmol*. 2021- Oct-Dec, 35(4): 362-364
- 5) Douglas Rodriguez Da Costa et al. Spontaneous Closure of FTMH after Irvine-Gass Syndrome. *BMC Ophthalmology* 2022 Mar 24(1):132. doi:10.1188/s12886-022-02354-6
- 6) Brinman A. et al. Spontaneous closure of small FTMHs: presumed role of Muller cells. *Acta Ophthalmol*. 2020 Jun: 94(\$): e447-e456. Doi: 10. 1111/QOS 14289Epub2019 oct 26
- 7) Yamashita T. et al. Spontaneous closure of traumatic macular hole. *Am. J. Ophthalmol*. 2002 feb; 133920: 230-5. Doi: 10.1016/s0002-9394(01) 01303-4
- 8) Wenian Zhang et al. Spontaneous closure of FTMH with epiretinal membrane in vitrectomized eyes. *Ophthalmic Surg Laser Imaging Retina* 2017 Feb 1; 48(2); 182-190. Doi:10.3928/23258.20170130-15
- 9) Ji-Guo Yu et al. Inverted Internal Limiting Membrane Flap Technique versus Internal Limiting Membrane Peeling for Large Macular Holes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ophthalmic res*. 2021; 64 (5):713-722. Doi: 10,1159/00051283



Roberto dell'Omo^{1,2}, Mariaelena Filippelli², Marianna Carosielli¹, Giuseppe Rapino¹, Marzia Affatato¹, Pasquale Cucciniello¹, Gianni Virgili³, Nicolina Gianfrancesco², Ciro Costagliola⁴, Giuseppe Campagna⁵



¹ Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "Vincenzo Tiberio", Università del Molise, Campobasso

² Unità Operativa Complessa di Oftalmologia, P.O. "Antonio Cardarelli", Campobasso

³ Clinica Oculistica, Ospedale Didattico AOU Careggi, Università degli Studi di Firenze

⁴ Dipartimento di Oftalmologia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

⁵ Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, Sapienza Università di Roma

Biomarcatori dei residui della corteccia vitreale negli occhi con distacco retinico regmatogeno primario

ABSTRACT

Scopo: Lo scopo di questo studio è stato quello di identificare i biomarcatori preoperatori dei residui della corteccia vitreale (VCRs) negli occhi con distacco di retina regmatogeno (RRD).

Metodi: Serie prospettica di 35 occhi trattati con vitrectomia pars plana (PPV) per riparare il RRD. Prima dell'intervento, la tomografia a coerenza ottica (OCT) e l'ecografia B-scan (US) sono state utilizzate per studiare l'interfaccia vitreo-retinica e lo stato della corteccia vitreale. Se rilevati durante la PPV, i VCRs venivano rimossi. Le immagini acquisite prima dell'intervento sono state confrontate con i risultati intraoperatori e con le immagini OCT postoperatorie scattate ad 1, 3 e 6 mesi di follow-up. Sono state eseguite analisi di regressione multivariata per determinare le associazioni tra i VCRs e variabili preoperatorie.

Risultati: La presenza di VCRs maculari (mVCRs) e periferici (pVCRs) è stata riscontrata intraoperatoriamente rispettivamente nel 56,8% e nel 52,9% degli occhi. Prima dell'intervento, uno strato iperriflettente preretino (PHL) e un aspetto a dente di sega della superficie retinica (SRS) sono stati identificati con l'OCT rispettivamente nel 72,6% e nel 65% degli occhi. Le sezioni ecografiche (ottenute con esame sia statico che cinetico) hanno mostrato la presenza di una corteccia vitreale che decorre parallela lungo la retina distaccata (il "segno del rivestimento"/"lining sign") nel 51,8% dei casi. Le analisi di regressione multivariata hanno mostrato la presenza di una associazione tra PHL e SRS ($P=0,003$) e l'evidenza intraoperatoria di mVCRs ($P<0,0001$) e tra SRS e "lining sign" e pVCRs ($P=0,0006$ e $0,04$, rispettivamente).

Conclusioni: PHL e SRS all'esame OCT ed il "lining sign" all'ecografia sembrano essere utili biomarcatori preoperatori della presenza intraoperatoria di VCRs.

Rilevanza traslazionale: L'identificazione preoperatoria dei biomarcatori dei VCRs può aiutare a pianificare la strategia operatoria negli occhi con RRD.

Keywords: distacco di retina regmatogeno, tomografia a coerenza ottica (OCT), ecografia B-scan (US), residui della corteccia vitreale (VCRs).

Introduzione

La separazione progressiva e spontanea della corticale del vitreo dalla retina fa parte del normale processo di invecchiamento [1–3]. La separazione può essere completa, implicando un distacco di tutto il vitreo dalla superficie della retina, o, più spesso, né completa né uniforme. Quest'ultimo fenomeno, denominato distacco posteriore di vitreo (PVD) anomalo, è causato dalla liquefazione del gel vitreale non accompagnata da un concomitante indebolimento dell'adesione vitreoretinica [4].

La vitreoschisi è una forma di PVD anomalo caratterizzata dalla separazione della corteccia vitreale posteriore, che lascia residui di corteccia vitreale (VCRs) aderenti alla membrana limitante interna (ILM) [5,6].

La presenza di vitreoschisi e VCRs associati è stata frequentemente osservata in occhi con disturbi dell'interfaccia vitreo-retinica compreso il distacco regmatogeno della retina (RRD) [7–13]. La corretta identificazione della vitreoschisi è fondamentale nella valutazione preoperatoria e nella pianificazione chirurgica perché può avere un profondo impatto sull'approccio chirurgico, sulla prognosi, sui risultati visivi e anatomici e sulla stratificazione del rischio per il successivo sviluppo della vitreoretinopatia proliferativa (PVR).

Infatti, secondo alcuni Autori, la rimozione dei VCRs negli occhi con RRD può essere utile per prevenire la proliferazione cellulare sulla superficie retinica ed evitare la formazione della membrana epiretinica (ERM) e lo sviluppo di PVR [7,9,12,13].

Però, la rimozione dei VCRs è impegnativa e richiede molto tempo [14]; pertanto sarebbe auspicabile l'identificazione preoperatoria dei VCRs negli occhi con RRD per i quali è stata pianificata la vitrectomia pars plana (PPV) e il peeling dei VCRs.

Al momento non esistono segni particolari all'imaging per rilevare i VCRs maculari o periferici [15–17]. In questo studio, abbiamo confrontato le immagini registrate prima dell'intervento utilizzando la tomografia a coerenza ottica (OCT) e l'ecografia B-scan (US) con i risultati intraoperatori e le immagini postoperatorie nel tentativo di identificare i biomarcatori preoperatori dei VCRs nei pazienti affetti da RRD primario.

Metodi

Abbiamo condotto un'analisi prospettica su pazienti affetti da RRD primario e sottoposti a vitrectomia presso l'Università del Molise, Campobasso, da Dicembre 2020 a Marzo 2022. Tutti i soggetti sono stati trattati in conformità con la Dichiarazione di Helsinki. Questo studio è stato approvato dal Comitato di Revisione Istituzionale dell'Università degli Studi del Molise. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti dopo la spiegazione della natura e delle possibili conseguenze dello studio.

La raccolta dei dati preoperatori comprendeva: anamnesi medica ed oftalmologica completa, caratteristiche del distacco (localizzazione, quadranti coinvolti, localizzazione e numero di rotture retiniche, stato della fovea), stato del cristallino e tempo trascorso dall'esordio dei sintomi suggestivi di RRD all'intervento chirurgico. IL RRD è stato definito come RRD senza PVR (PVR 0) o con PVR di grado A o B [18].

Le misurazioni della lunghezza assiale (AXL) sono state ottenute mediante biometria ottica (Lenstar LS 900, Haag-Streit, Köniz, Svizzera). L'AXL veniva misurato prima dell'intervento in RRD macula-on e prima e dopo l'intervento in RRD macula-off. Sono stati esclusi i pazienti con anamnesi positiva per diabete, malattie vascolari retiniche, uveite, precedente interven-

to chirurgico vitreoretinico per qualsiasi causa nell'occhio studiato o nell'altro occhio, RD trazionale, RRD associato a un foro maculare o RRD causato da una rottura retinica gigante o secondaria a trauma.

Valutazione OCT

Le scansioni OCT-SD (Spectral Domain) sono state acquisite utilizzando Heidelberg Spectralis, versione 1.9.13 (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germania). Il protocollo consisteva in una sequenza di 97 sezioni orizzontali (B-scan) che coprivano un'area di 55 gradi in orizzontale e 40 gradi in verticale, registrate in modalità ad alta risoluzione (1536 A-scan per sezione) con una distanza di 120 µm tra le singole sezioni con la Funzione "Automatic Real-Time" incorporata nel software impostata a 16. Solo le immagini di qualità ≥ 70 sono state considerate accettabili per l'analisi.

Per la valutazione OCT della corteccia vitreale posteriore in corrispondenza del polo posteriore (classificate come "visibile" e "non visibile"), gli occhi sono stati giudicati come aventi una scansione accettabile se al centro della fovea la parte superiore della scansione era di almeno tre "spessori della retina" sopra l'epitelio pigmentato retinico. Ciò, al fine di catturare, se visibile, il bordo anteriore della borsa premaculare (circa 708 µm sopra la retina al centro foveale) [19]. Le scansioni per le quali non è stata possibile una buona valutazione a causa della notevole altezza del distacco di retina macula-off sono state classificate come "non classificabili".

Gli occhi con una borsa premaculare di Worst visibile e senza corteccia vitreale posteriore visibile sono stati classificati come "corteccia posteriore attaccata" ed esclusi dall'analisi finale. Le immagini OCT postoperatorie sono state acquisite 1, 3 e 6 mesi dopo l'intervento utilizzando la funzione "Follow-up" per rilevare

segni suggestivi di accidentale peeling ILM (ad esempio strato di fibre del nervo ottico dissociate (DONFL) [20] e/o assottigliamento maculare temporale e altre anomalie foveali).

Valutazione Ultrasonografica/Ecografia B-scan
Gli esami ecografici sono stati eseguiti utilizzando Aviso TM (Quantel Medical, Cournon d'Auvergne, Francia), adoperando una sonda da 10 Mhz con impostazioni di gaining paria 105 dB per garantire una minore attenuazione delle onde ed un elevato rapporto segnale-rumore, progettato per l'esame del vitreo. La sonda è stata posizionata in modo da avere sezioni trasversali (posizioni 3, 6, 9 e 12) e longitudinali mantenendo le palpebre del paziente aperte. Per un'adeguata caratterizzazione delle relazioni vitreoretiniche, durante i test sono stati sollecitati i movimenti oculari cinetici e registrati video per catturare le proprietà cinetiche (movimento) del corpo vitreo e della corteccia. Sono stati registrati fino a 10 secondi di immagini e l'acquisizione video, se necessaria, è stata ripetuta. Per la valutazione cinetica, ai pazienti è stato chiesto di guardare al centro e di nuovo nella posizione esaminata. Le proprietà cinetiche sono state valutate con B-scan osservando il movimento della corteccia vitreale e le sue relazioni (distanza e contorno) con la retina prima e dopo il movimento oculare. Lo stato della corteccia vitreale anteriore alla macula fino alla base vitreale è stato classificato come segue:

1. *completamente staccato (con o senza collo della corteccia vitreale) [21];*
2. *parzialmente staccato;*
3. *attaccato.*

Gli occhi con corteccia vitreale attaccata sono stati esclusi dall'analisi finale.

Analisi dell'imaging OCT e US

Data l'attuale mancanza di un software in grado

di rilevare automaticamente le anomalie OCT descritte in questo studio, l'analisi delle immagini è stata eseguita manualmente.

Due esaminatori esperti (gli autori MC e MF), hanno valutato in modo indipendente le immagini OCT preoperatorie analizzando ciascuna delle 97 sezioni B-scan registrate.

Gli stessi valutatori, all'oscuro dei risultati intraoperatori e dei tempi di follow-up, hanno valutato le immagini postoperatorie.

Il mascheramento tra le immagini preoperatorie e postoperatorie non era applicabile perché il distacco della retina non era presente nelle immagini postoperatorie. In caso di disaccordo tra i due esaminatori, un terzo valutatore (autore CC) ha deciso la valutazione da accettare. Due diversi selezionatori (autori PC e GV) hanno valutato la relazione tra la corteccia vitreale e la retina su ciascuna delle immagini ecografiche registrate.

Tecnica chirurgica

Tutti gli occhi sono stati gestiti con 25 o 23G PPV (Constellation Vision System; Alcon, Fort Worth, TX) utilizzando un sistema di visione grandangolare senza contatto (Resight Fundus Imaging System; Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germania) da un solo chirurgo (autore R.d'O.). Prima della vitrectomia, la facoemulsificazione e l'impianto di lenti intraoculari venivano eseguiti in tutti gli occhi fuchici utilizzando la stessa strumentazione. Dopo l'induzione della completa separazione del vitreo (in presenza di una corteccia vitreale posteriore parzialmente distaccata) e la vitrectomia centrale e periferica, venivano iniettati 0,5 ml di triamcinolone acetonide (Triesence 40 mg/ml; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX) nella cavità vitreale.

Quindi, la presenza di VCRs anteriormente alla macula, chiamati VCRs periferici (p), è stata accertata facendo lo scraping della superficie retinica con un'ansa monouso in Nitinol (Alcon

Grieshaber 25G Finesse Flex Loop; Alcon). Al contrario, la presenza di mVCRs è stata valutata con una lente a contatto ad alto ingrandimento (Lente maculare asferica Alcon Grieshaber DSP -59 D; Alcon). Se presenti, i mVCRs venivano rimossi utilizzando un'ansa in Nitinol monouso o una pinza tipo Eckardt (pinza Alcon Grieshaber DSP ILM; Alcon). L'intera procedura chirurgica veniva videoregistrata per consentire la revisione e il giudizio in seguito ad un'analisi successiva.

Analisi statistica

Le variabili continue sono descritte come medie $\pm$ la deviazione standard (SD) e le variabili categoriche sono indicate in numero e percentuale o presentate come mediana e intervallo interquartile. I confronti tra le variabili studiate in relazione alla presenza intraoperatoria di VCRs periferici/maculari sono stati valutati con il test chi-quadrato. I fattori di rischio per mVCRs e pVCRs sono stati esaminati attraverso analisi di regressione multivariata utilizzando il modello misto lineare generalizzato con distribuzione binaria e dopo aggiustamento per sesso ed età. Solo le variabili con un livello di significatività nei test chi-quadrato sono state mantenute per la regressione multivariata. I risultati delle regressioni sono espressi come odds ratio (OR) con intervalli di confidenza (Cis) al 95% e P values. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SAS versione 9.4 e JMP PRO versione 16 (Institute Inc., Cary, NC). Un P value $< 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Nell'analisi finale sono stati inclusi 35 occhi di 35 pazienti (24 uomini e 11 donne). L'età media $\pm$ la deviazione standard era $65,2 \pm 10,6$ anni (intervallo = 42– 88 anni).

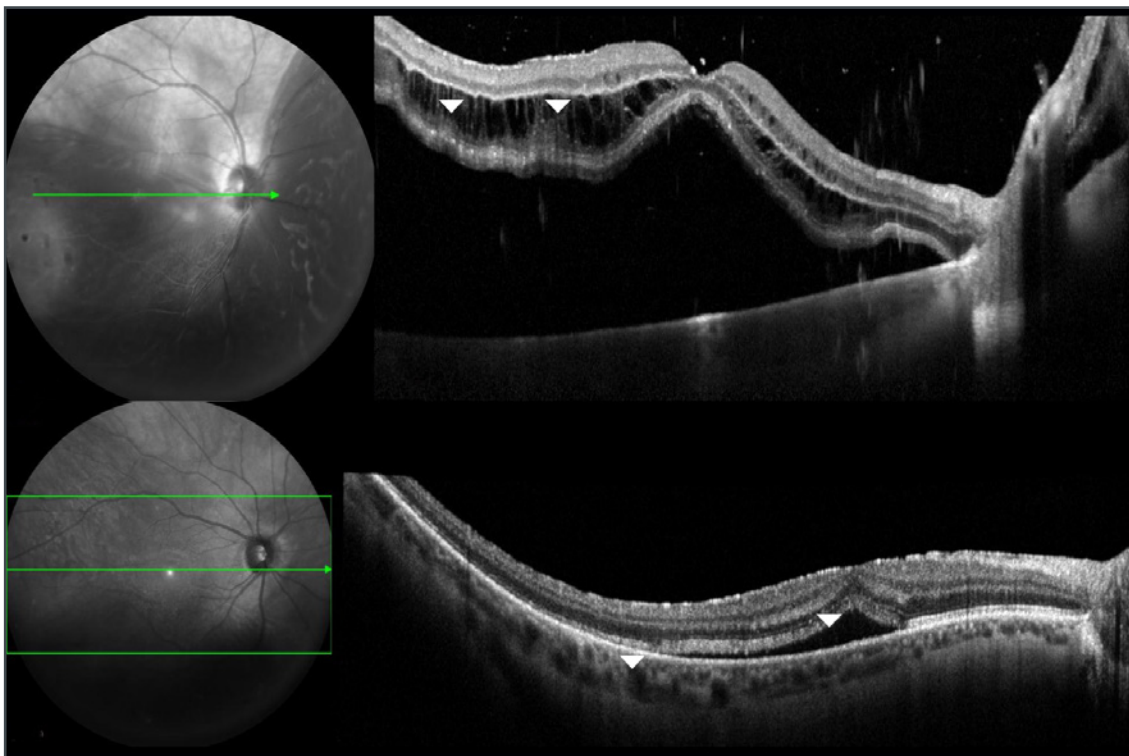


Fig 1 - Immagini pre-operatorie ad infrarossi (IR) e scansioni OCT che mostrano uno strato iperriflettente preretino (PHL) sulla superficie della macula negli occhi con distacco di retina regmetogeno. Un PHL limitato ad alcune aree maculari (punte di freccia), è definito come "focale" (A) mentre un PHL che interessi l'intera superficie maculare (punte di freccia) è definito come "diffuso" (B). La linea verde brillante sulle immagini IR mostra il livello delle scansioni OCT.

Risultati preoperatori

L'intervallo di tempo mediano (intervallo interquartile) tra i sintomi indicativi di RRD riportati dal paziente e le immagini preoperatorie (US e OCT) è stato di 7 (6-10) giorni. Prima dell'intervento, la retina a livello della macula non era graduabile a causa dell'altezza del distacco in quattro occhi (8,7%). Ventisei occhi (74,3%) mostravano uno strato iperriflettente preretino (PHL) (Fig. 1A, 1B) definito come una linea sottile e distinta di maggiore riflettività aderente all'ILM senza segni di increspamento della retina sottostante e senza presenza di spazi iporiflettenti tra il PHL e l'ILM. Poiché noi abbiamo ipotizzato che questo PHL potesse rappresentare i VCRs e dato che la determinazione OCT tra un ERM maculare in stadio iniziale e presunti mVCRs può essere difficile, abbiamo deciso di chiamarlo semplicemente PHL. Il PHL potrebbe

coprire l'intera lunghezza delle scansioni che comprendono la macula (denominato PHL "diffuso", osservato in 11 casi) o essere limitato solo ad alcune aree maculari (denominato PHL "focale", osservato in 15 casi). Il PHL diffuso spesso si estendeva dalla macula alla superficie del disco ottico ed era identificabile anche a livello nasale del disco.

Cinque casi su 13 fovea-on (38,5%) e 10 casi su 22 (45,5%) fovea-off hanno mostrato aree di ondulazioni a dente di sega della superficie retinica (SRS). Queste aree non erano associate a un PHL focale o diffuso evidente. La dentatura è stata osservata al confine tra la macula attaccata e quella staccata nei casi con fovea-on (Fig. 2A) e in aree interne o anteriori alla macula nei casi con fovea-off (Fig. 2B).

In linea con i risultati dell'OCT preoperatorio, l'imaging ecografico registrato prima dell'inter-

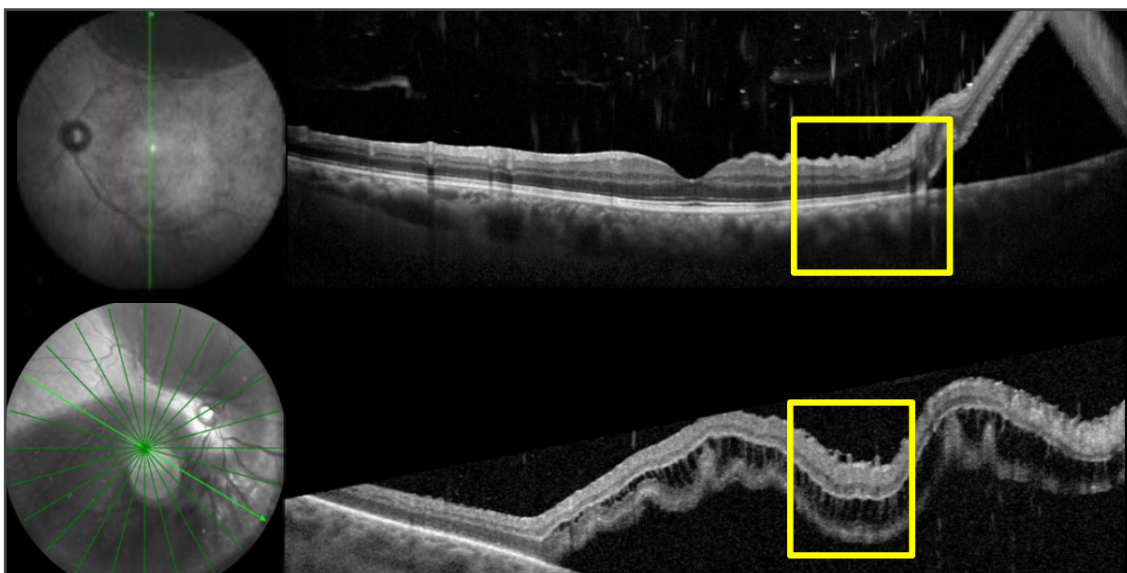


Fig. 2 - Immagini IR ed OCT di occhi con distacco di retina fovea-on (A) e fovea-off (B). In (A) è visibile un aspetto ondulato e seghettato della retina interna, che coinvolge la retina attaccata e inizia al confine tra la macula attaccata e distaccata. In (B) si nota un aspetto ondulato e seghettato della retina interna al di fuori della macula.

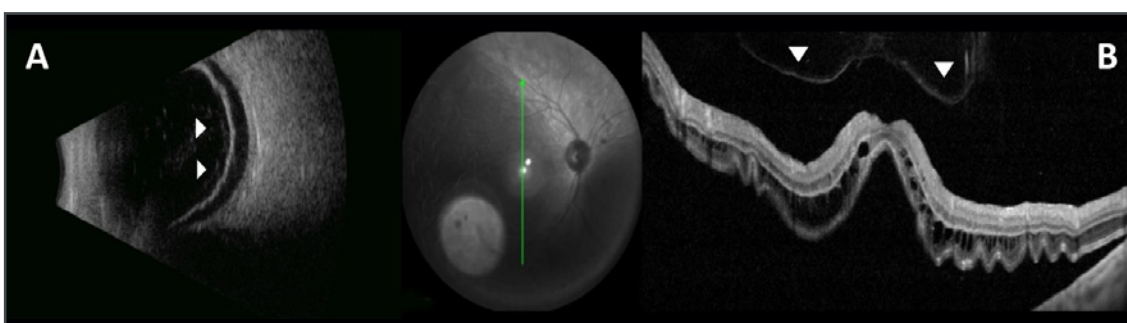


Fig. 3 - (A) Immagine ecografica B-scan (US) e OCT di un occhio con distacco di retina regmatogeno. (A) L'immagine trasversale degli US della media periferia retinica mostra una corteccia vitreale parzialmente staccata (punte di freccia) che decorre parallela alla retina staccata, il "segno di rivestimento." (B) La scansione OCT mostra una corteccia vitreale staccata (punte di freccia) e uno strato iper-riflettente preretino (freccie). La linea verde sull'immagine a infrarossi mostra il livello della scansione OCT.

vento ha rivelato una corteccia vitreale staccata al polo posteriore in tutti gli occhi. Le scansioni ecografiche della periferia hanno mostrato una corteccia vitreale parzialmente staccata e completamente staccata in 19 (54,3%) e 16 (45,7%) occhi, rispettivamente. In 18 occhi, la corteccia vitreale correva vicina e parallela alla retina in almeno un quadrante distaccato sia con esame statico che cinetico (Fig. 3). Abbiamo chiamato questo aspetto della corteccia vitreale "segno di rivestimento/lining sign". Le misurazioni della distanza tra la corteccia

vitreale distaccata e la retina negli occhi con "segno di rivestimento/lining sign" sono state effettuate manualmente in due punti (distanza minima e massima della corteccia vitreale dalla retina) e poi è stata fatta una media. I valori medi variavano da 0,16 a 2,34 mm, quindi un cut off arbitrario $\leq 2,50$ mm è stato impostato per considerare la corteccia staccata "vicina" alla retina.

La corteccia vitreale staccata veniva considerata "parallela" alla retina se mostrava un contorno parallelo alla superficie retinica lungo tutta

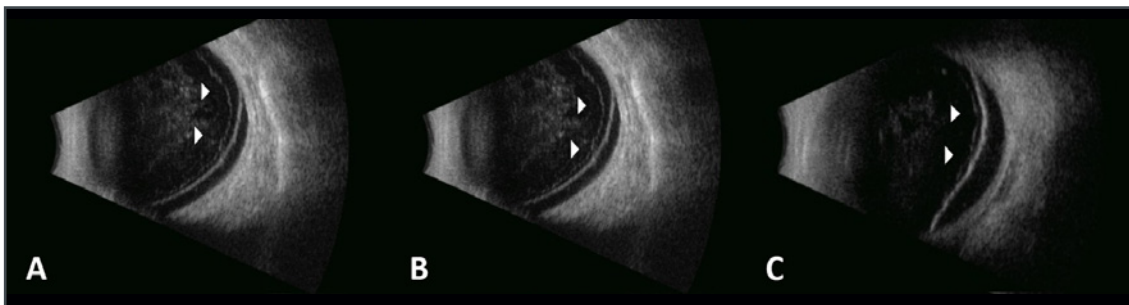


Fig. 4 - Esempi del "lining sign": la corteccia vitreale è parzialmente staccato (A-B) o completamente staccato (C) dalla retina e corre parallela alla retina attaccata e staccata.

la lunghezza della retina visibile in almeno una ecografia trasversale. Il "lining sign" è stato riscontrato in 12 occhi su 19 (63,1%) con vitreo parzialmente distaccato (vedi Fig. 4A, 4B) e in 7 occhi su 16 (43,7%) con vitreo completamente staccato ma senza collasso della corteccia vitreale (Figura 4C) [21].

Risultati intraoperatori

La presenza di VCRs maculari ed al di là della macula, fino alla base vitreale (definiti rispettivamente come mVCRs e pVCRs), è stata accertata intraoperatoriamente e il loro peeling videoregistrato in 20 occhi (57,1%) e in 18 occhi (51,4%), rispettivamente (Fig. 5). La presenza concomitante di m- e pVCRs è stata notata in 27 occhi corrispondenti al 77,1% degli occhi in cui è stato possibile trovare qualsiasi VCRs (sia maculare che periferico) ($P=0,009$).

Per quanto riguarda i pVCR, si estendono dalla macula fino alla base vitreale e intorno alle rotture retiniche, in tutti i casi.

Spesso erano necessarie manovre bimanuali per staccarli in modo definitivo dalla retina soprattutto in corrispondenza dei vasi retinici dove si riscontravano strette aderenze con la retina.

Associazione tra risultati preoperatori, intraoperatori e postoperatori

Nell'analisi univariata, la presenza intraoperatoria dei mVCRs era significativamente asso-

ciata alla presenza di PHL (sia focale che diffusa, $P=0,009$), PHL diffuso ($P=0,0001$) e SRS ($P=0,00001$) maculari. L'evidenza intraoperatoria di pVCRs era significativamente associata al sesso femminile ($P=0,004$), SRS anteriore alla macula ($P=0,00007$) ed al "lining sign" all'ecografia ($P=0,0001$).

In realtà, 14 dei 18 occhi (77,8%) con pVCRs intraoperatori presentavano il "segno del rivestimento/lining sign" preoperatorio sulle scansioni ecografiche.

L'età e lo stato del cristallino non erano significativamente associati all'evidenza intraoperatoria di mVCRs o pVCRs, mentre era presente una relazione non lineare tra AXL e pVCRs. L'analisi di regressione multivariata ha confermato le associazioni tra PHL diffuso (OR = 18,6, IC 95% = 15,8–187,6, $P=0,003$), SRS maculare (OR = 25,2, IC 95% = 10,7–126,7, $P<0,0001$) ed evidenza intra operatoria di VCRs.

Tuttavia, 16 dei 26 occhi con evidenza preoperatoria di PHL e che sono stati sottoposti a peeling dei mVCRs hanno mostrato segni di PHL dopo l'operazione (Fig. 5E).

Nessuno di questi 16 occhi ha mostrato DONFL in alcun follow-up postoperatorio (Fig. 6).

Al contrario, i DONFL erano visibili alle visite di follow-up a 3 e 6 mesi in 12 occhi in cui il peeling dei mVCRs probabilmente è stato associato ad un concomitante ed involontario peeling dell'ILM. In questi casi, il PHL della macula os-

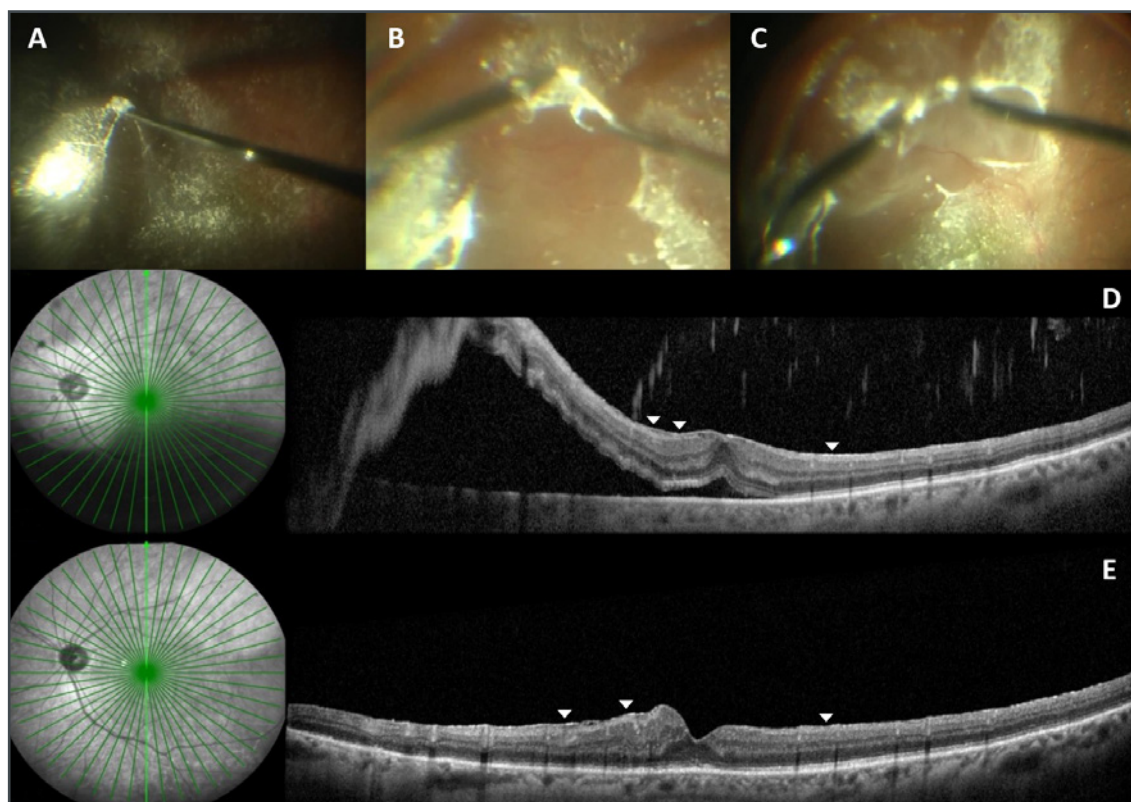


Fig. 5 - (A-B-C) Immagini a colori che mostrano la presenza intraoperatoria e il peeling dei resti della corteccia vitreale maculare (mVCRs) negli occhi con distacco di retina regmatogeno. (D) Immagine dell'OCT pre-operatorio che mostra uno strato iper-riflettente preretino diffuso (PHL, frecce). (E) Un mese dopo l'operazione, nonostante il peeling intra-operatorio di mVCRs, il PHL è ancora visibile all' OCT (frecce).

servato prima dell'intervento non era più visibile dopo l'intervento (Fig.7).

In un caso, i mVCRs sono stati riscontrati durante l'intervento nonostante l'assenza di un PHL all'esame OCT preoperatorio (Fig. 6). L'analisi di regressione multivariata ha mostrato una relazione significativa tra SRS esterno/anteriore alla macula ($OR = 38,3$, $IC\ 95\% = 8,8-165,7$, $P=0,0006$) il "segno di rivestimento/lining sign" ($OR = 3,96$, $IC\ 95\% = 1,02-15,33$, $P=0,04$) e pVCRs. Nel postoperatorio, dopo la rimozione dei VCRs, gli SRS non erano più visibili né sulla macula né sulla periferia in nessun occhio. La presenza preoperatoria del "segno del rivestimento/lining sign" e dell'SRS è risultata essere un biomarcatore sensibile e specifico per il rilevamento intraoperatorio dei pVCRs (81,2% e 73%, 73,4% e 92,6%, rispettivamente). Al contrario, il PHL pre-opera-

torio ha mostrato una sensibilità molto elevata (97,9%) ma una bassa specificità (41,8%) per il rilevamento intraoperatorio dei mVCRs.

Discussione

In questa serie di casi sono stati trovati pVCRs e mVCRs, rispettivamente nel 51,4% e 57,1% degli occhi studiati in linea con i reports precedenti [9-11,13]. In quasi l'80% dei casi è stata notata una contestuale presenza di m- e pVCRs. Un PHL diffuso preoperatorio e una SRS a livello della macula visualizzati all'OCT erano significativamente associati all'evidenza intraoperatoria di mVCRs, mentre la SRS esterna/anteriore alla macula visualizzata all'OCT e un "segno di rivestimento/lining sign" visualizzato dagli US sono risultati essere associati in maniera significativa alla presenza intra-operatoria di pVCRs.

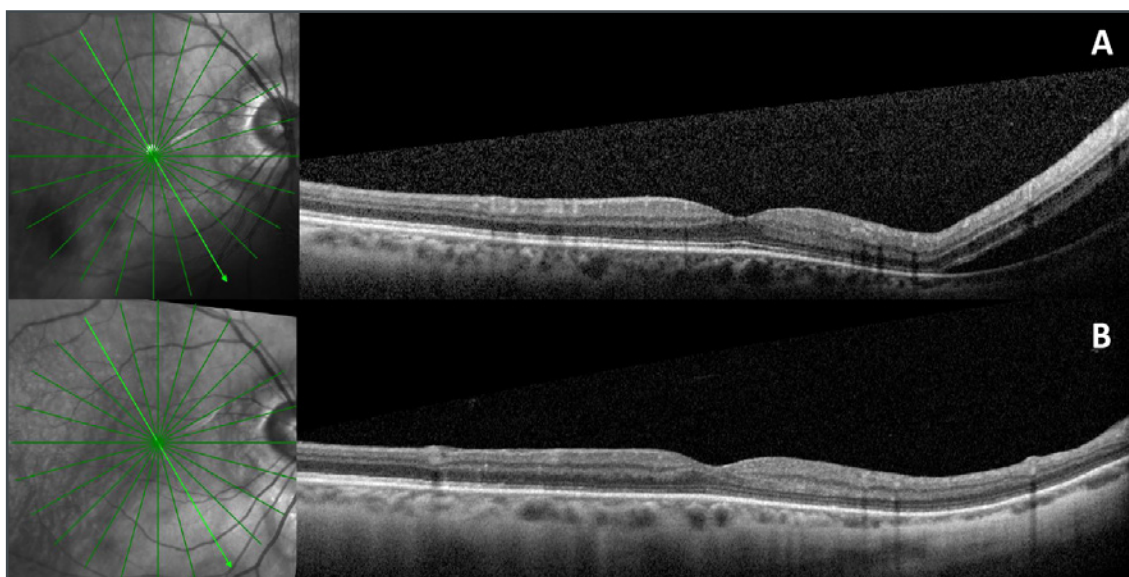


Fig. 6 - (A) Immagine OCT pre operatoria che non rivela un PHL evidente sulla superficie maculare. (B) Sei mesi dopo l'operazione con peeling di mVCRs, non ci sono evidenze di DONFL, suggestive di peeling involontario della membrana limitante interna. Le linee verdi brillanti sull'immagine infrarossa mostrano il livello delle scansioni OCT.

Il termine "vitreous cortex remnants" è stato coniato da van Overdam et al. [9] per indicare le lamelle più esterne della corteccia vitreale che, una volta separate dalle lamelle interne a causa della vitreoschisi, rimangono adese alla superficie retinica. L'evidenza intraoperatoria di VCRs negli occhi con RRD è stata riportata in letteratura in modo variabile: VCRs sulla macula sono stati documentati da Kato et al. [13] nel 41,5%, Chen et al. [10] nel 43,5% e Cho et al. [8] nel 75% degli occhi studiati. Allo stesso modo, VCRs anteriormente alla macula fino all'equatore sono stati segnalati da van Overdam et al. [9] nel 29% e nel 44% in 2 serie diverse, da Assi et al. [11] nel 42% e da Rizzo et al. [12] nell'80,6% dei casi. Tuttavia, nessuno di questi studi si è concentrato sullo stato preoperatorio della corteccia vitreale che spesso veniva definito solo sulla base dell'esame oftalmoscopico e raramente analizzato utilizzando l'OCT o l'US.

In questo studio, abbiamo indagato se l'imaging preoperatorio, in particolare OCT-SD e US, potesse fornire informazioni affidabili sulla presenza di VCRs intraoperatori negli occhi con RRD al

fine di pianificare meglio, prima dell'intervento, la strategia chirurgica ed i tempi chirurgici per gli occhi sottoposti a PPV. L'imaging OCT è stato utilizzato per studiare l'interfaccia vitreo-retinica al polo posteriore, mentre l'imaging US è stato utilizzato per studiare la relazione tra la corteccia vitreale e la retina nella media-estrema periferia poiché l'OCT ha un campo di osservazione limitato e ristretto negli occhi con RRD ed è inadeguato per esaminare il movimento vitreo in tempo reale [15,16].

All'esame ecografico, il 52,4% degli occhi esaminati mostrava una corteccia vitreale staccata non collassata ma che correva parallela alla superficie distaccata della retina, sia all'esame statico che cinetico. Abbiamo chiamato questo aspetto della corteccia vitreale il "segno di rivestimento/lining sign".

Il 77,8% degli occhi con "segno di rivestimento/lining sign" mostrava evidenza intraoperatoria di pVCRs e l'analisi di regressione multivariata ha confermato che la presenza preoperatoria del "lining sign" sulle scansioni ecografiche comporta un rischio quattro volte maggiore di

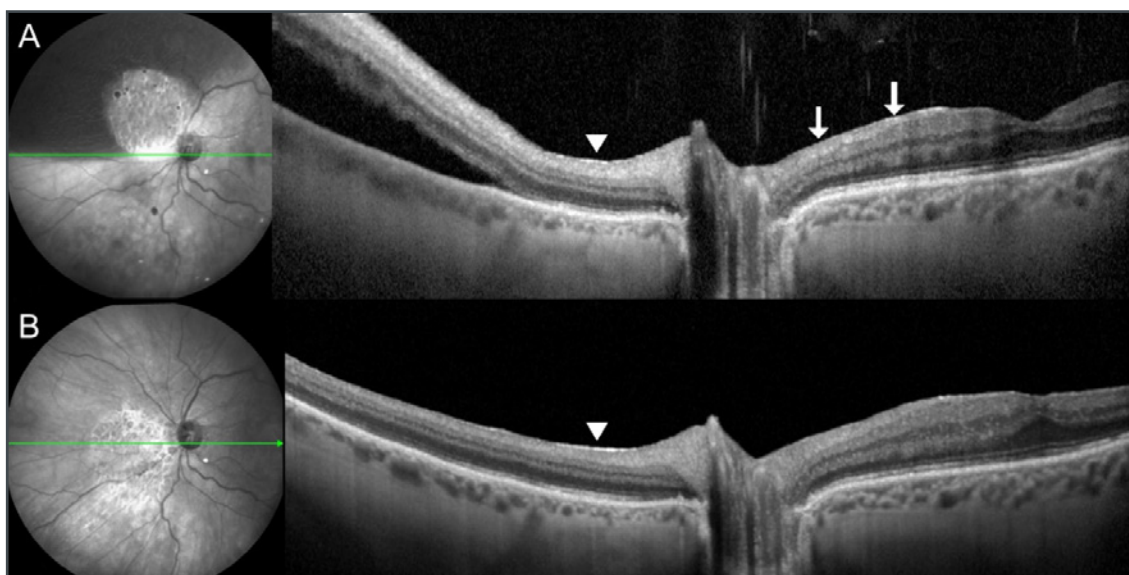


Fig. 7 - (A) Immagini ad infrarossi (IR) e scansioni OCT che mostrano la presenza pre-operatoria di uno strato iper-riflettente preretinetico (PHL) sul lato nasale della macula (freccie) e nasalmente al disco ottico (punta di freccia) in un occhio con distacco di retina supero-nasale. (B) Un mese dopo la vitrectomia pars plana ed il peeling dei resti della corteccia vitreale (VCRs) a livello maculare, il PHL sul lato nasale della macula non è più visibile e la superficie retinica appare liscia. I VCRs non sono stati rimossi nasalmente al disco ottico dove il PHL è ancora visibile (punta di freccia, B). Le linee verdi sulle immagini IR mostrano il livello delle scansioni OCT.

trovare pVCRs intraoperatoriamente. La sensibilità e la specificità del “segno di rivestimento/lining sign” per il rilevamento intraoperatorio dei pVCRs erano rispettivamente dell’81,2% e del 73%. Non è chiaro il motivo per cui gli occhi con il “lining sign” sulle scansioni ecografiche mostrino pVCRs durante l'intervento.

Possiamo ipotizzare che rimangano alcune connessioni tra i VCRs esterni e le parti interne della corteccia vitreale posteriore staccata, ma queste connessioni sono probabilmente troppo sottili per essere apprezzate all'oftalmoscopia o mediante ultrasuoni [22,23].

Presumibilmente, in virtù di queste connessioni, la porzione interna divisa della corteccia vitreale rimane vicina e parallela ai VCRs che giacciono sulla superficie retinica. Un'altra variabile significativamente associata all'evidenza intraoperatoria dei VCRs (maculari e in periferici) è stata la SRS.

Queste ondulazioni ad alta frequenza della superficie retinica non erano generalmente asso-

ciate ad alcun PHL evidente, sebbene in alcuni occhi uno strato iperriflettente molto fine e discontinuo sulla superficie retinica fosse visibile in concomitanza con la SRS. È possibile che i VCRs conferiscano rigidità alla superficie retinica e tale rigidità possa causare la formazione di SRS su una retina ridondante e distaccata. A seconda dello spessore e del grado di aderenza dei VCRs alla retina sottostante, l'SRS potrebbe essere riscontrato in modo casuale nel contesto della retina distaccata.

Tuttavia, nei casi di fovea-on, abbiamo costantemente osservato SRS al confine del distacco. Probabilmente, ciò è dovuto alle forze trazionali esercitate dai VCRs sulla retina interna. Ciò può essere più facilmente evidente nelle aree di transizione tra la retina attaccata e quella staccata, in quanto, nella retina attaccata, la retina esterna è normalmente più rigida di quella interna [24].

L'evidenza preoperatoria della SRS sulle immagini OCT è risultata ragionevolmente sensibile

(73,4%) e altamente specifica per il rilevamento intraoperatorio dei VCRs (92,6%). Per quanto riguarda il PHL, l'86,4% degli occhi con PHL preoperatorio (focale o diffuso) ha mostrato evidenza intraoperatoria di mVCRs.

La presenza di PHL sull'OCT preoperatorio è risultata altamente sensibile (97,9%) ma scarsamente specifica (41,8%) per il rilevamento intraoperatorio dei mVCRs.

L'analisi multivariata ha confermato solo un'associazione significativa tra PHL diffuso e mVCR e l'imaging OCT postoperatorio ha mostrato tracce residue di PHL in 16 occhi su 26 sottoposti a peeling mVCR.

È possibile che ciò che viene apprezzato all'OCT come PHL sia composto da diversi strati e durante l'operazione sia stato rimosso con successo solo quello più superficiale (quello che appariva intraoperatoriamente come mVCRs) lasciando, adeso alla retina, lo strato più esterno.

Tra gli strati più esterni potrebbe esserci anche l'ILM che risulterebbe adesa ai mVCRs nei casi in cui esistano forti aderenze tra VCRs e ILM. In realtà, Cho et al. [8] hanno riportato un'incidenza del 30% di ERM postoperatorio durante un periodo di follow-up di almeno 6 mesi in occhi con RRD sottoposti a PPV e scraping dei VCRs a livello maculare.

Questo dato contrasta con l'incidenza dell'ERM postoperatoria dopo il peeling dell'ILM durante la PPV per RRD. È stato riportato che questa incidenza è compresa tra lo 0% e il 9% in un periodo di follow-up da 6 a 12 mesi [25–27]. Ciò suggerisce che, sebbene il chirurgo possa avere l'impressione di rimuovere completamente i VCRs dalla macula durante l'operazione, alcuni residui possano essere inavvertitamente lasciati sulla superficie retinica e favorire la successiva crescita delle membrane.

È interessante notare che uno studio istopatologico sulle membrane preretiniche [28], ha evi-

denziato che negli occhi con distacco di vitreo e con "membrane vitreali corticali" maculari residue, tali membrane sono spesso multilaminare e costituite da strati alternati di cellule gliali e vitreo corticale.

Più recentemente, un'analisi istopatologica di campioni chirurgici raccolti da occhi con RRD primario ha identificato diverse composizioni di VCRs/membrane in termini di collagene e cellule che sono state attribuite a diversi stadi nella formazione della PVR [29].

Pertanto, è possibile che, a seconda della specifica composizione istologica dei VCRs, la loro rimozione possa risultare in alcuni casi più difficile e incompleta. Di conseguenza, se esiste realmente una corrispondenza tra PHL e VCRs, ci aspettiamo di trovare in alcuni occhi una persistenza postoperatoria del PHL nonostante una rimozione intraoperatoria apparentemente riuscita dei VCRs.

In questi occhi solo il peeling dell'ILM potrebbe garantire una rimozione completa dei VCRs.

Abbiamo infatti osservato che in nessun caso in cui l'ILM è stata accidentalmente rimossa insieme ai VCRs, il PHL era ancora visibile dopo l'operazione.

In alternativa, è possibile che, secondo un modello precedentemente teorizzato per la patogenesi del pucker maculare [4], le manovre di scraping/ peeling per rimuovere i VCRs possano creare microrotture nell'ILM attraverso le quali le cellule gliali possono migrare e proliferare dando origine al PHL.

Tuttavia questa ipotesi sembra improbabile, perché il PHL era visibile già dal primo mese dopo l'intervento. Studi precedenti hanno proposto che la miopia e l'età avanzata possano essere fattori di rischio per la presenza dei VCRs [11,12,30,31].

I risultati del presente studio supportano in parte queste relazioni perché è stata osserva-

ta un'associazione non lineare tra AXL e VCRs nel nostro campione. Infatti, è stato notato un trend tra l'aumento del tasso di VCR e AXL > 25 mm. Al contrario, non è stata trovata alcuna associazione significativa tra VCRs ed età, stato del cristallino e grado di PVR. Un risultato interessante di questo studio è stata l'associazione, all'analisi univariata, tra sesso femminile e presenza intraoperatoria di pVCRs.

La ridotta sintesi di acido ialuronico associata al calo dei livelli di estrogeni nelle donne in postmenopausa può promuovere la liquefazione del vitreo e forse spiegare la maggiore incidenza di vitreoschisi e quindi di VCRs nelle donne [32,33].

Questo studio presenta alcune limitazioni. La presenza dei VCRs non è stata determinata in maniera oggettiva e il numero di pazienti reclutati è stato relativamente piccolo.

Inoltre, la valutazione del "segno di rivestimento/ lining sign" è stata in qualche modo qualitativa. Tuttavia, per quanto di nostra conoscenza, questo studio è il primo tentativo di valutare se

l'imaging può fornire indizi per la presenza di VCRs intraoperatori.

Un altro punto di forza è il disegno prospettico di questo studio e il fatto che tutti gli occhi sono stati operati da un unico chirurgo, limitando così la possibilità che l'identificazione dei VCRs fosse influenzata da diverse competenze chirurgiche. In conclusione, i VCRs possono essere presenti in regione maculare e nella retina periferica in oltre il 50% degli occhi con RRD primario.

Sia un PHL che un SRS valutati mediante OCT e il "segno del rivestimento/lining sign" valutato mediante US sembrano essere validi biomarcatori preoperatori della presenza intraoperatoria di VCRs.

Pertanto, nei pazienti con evidenza ecografica e/o OCT preoperatoria di VCRs, il chirurgo dovrebbe essere particolarmente attento nel verificare la completa rimozione della ialoide posteriore durante la PPV. Sono necessari ulteriori studi più ampi per confermare i nostri risultati preliminari.

REFERENCES

1. Schepens CL. *The vitreous and vitreoretinal interface*. New York, NY: Springer-Verlag; 1987: 25–32.
2. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987; 225(2): 89–93.
3. Tsukahara M, Mori K, Gehlbach PL, Mori K. Posterior vitreous detachment as observed by wide-angle OCT imaging. *Ophthalmology*. 2018; 125(9): 1372–1383.
4. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004; 242(8): 690–698.
5. Sebag J. Vitreoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 246(3): 329–332.
6. Kishi S, Demaria C, Shimizu K. Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment. *Int Ophthalmol*. 1986; 9(4): 253–260.
7. Sonoda KH, Sakamoto T, Enaida H, et al. Residual vitreous cortex after surgical posterior vitreous separation visualized by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology*. 2004; 111(2): 226–230.
8. Cho EH, Ku HC, Il W, Lee EK. Residual vitreous cortex at the fovea during vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment repair. *Retina*. 2018; 38(8): 1549–1555.
9. van Overdam K. Vitreoschisis-induced vitreous cortex remnants: missing link in proliferative vitreoretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2020; 98(2): e261–e262.
10. Chen TY, Yang CM, Liu KR. Intravitreal triamcinolone staining observation of residual undetached cortical vitreous after posterior vitreous detachment. *Eye (Lond)*. 2006; 20(4): 423–427.
11. Assi A, Khoueir Z. Prevalence of vitreous cortex remnants in eyes with primary rhegmatogenous retinal detachment undergoing vitrectomy. *Retina*. 2021; 41(7): 1403–1406.

12. Rizzo S, de Angelis L, Barca F, et al. Vitreoschisis and retinal detachment: new insight in proliferative vitreoretinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2022; 32(5): 2833–2839.
13. Kato Y, Inoue M, Hirakata A. Effect of foveal vitreous cortex removal to prevent epiretinal membrane after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmol Retina*. 2021; 5(5): 420–428.
14. Charteris DG. Proliferative vitreoretinopathy: revised concepts of pathogenesis and adjunctive treatment. *Eye (Lond)*. 2020; 34(2): 241–245.
15. Rezende FA, Kapusta MA, Burnier MN Jr, et al. Preoperative B-scan ultrasonography of the vitreoretinal interface in phakic patients undergoing rhegmatogenous retinal detachment repair and its prognostic significance. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245(9): 1295–1301.
16. Kičová N, Bertelmann T, Irle S, et al. Evaluation of a posterior vitreous detachment: a comparison of biomicroscopy, B-scan ultrasonography and optical coherence tomography to surgical findings with chromodissection. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90(4): e264–e268.
17. Sebag J. Vitreoschisis in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(11): 8455–8456.
18. Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM, et al. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1991; 112(2): 159–165.
19. Itakura H, Kishi S. Evolution of vitreomacular detachment in healthy subjects. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131(10): 1348–1352.
20. Tadayoni R, Paques M, Massin P, et al. Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology*. 2001; 108(12): 2279–2283.
21. Ota A, Tanaka Y, Toyoda F, et al. Relationship between variations in posterior vitreous detachment and visual prognosis in idiopathic epiretinal membranes. *Clin Ophthalmol*. 2015; 21(10): 7–11.
22. Sebag J. Imaging vitreous. *Eye (Lond)*. 2002; 16(4): 429–439.
23. Itakura H, Kishi S, Li D, Akiyama H. Observation of posterior precortical vitreous pocket using swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(5): 3102–3107.
24. Qu Y, He Y, Zhang Y, et al. Quantified elasticity mapping of retinal layers using synchronized acoustic radiation force optical coherence elastography. *Biomed Opt Express*. 2018; 9(9): 4054–4063.
25. Nam KY, Kim JY. Effect of internal limiting membrane peeling on the development of epiretinal membrane after pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2015; 35(5): 880–885.
26. Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, et al. Internal limiting membrane peeling to prevent post-vitrectomy epiretinal membrane development in retinal detachment. *Am J Ophthalmol*. 2016; 171: 1–10.
27. Forlini M, Date P, Ferrari LM, et al. Comparative analysis of retinal reattachment surgery with or without internal limiting membrane peeling to prevent postoperative macular pucker. *Retina*. 2018; 38(9): 1770–1776.
28. Clarkson JG, Green WR, Massof D. A histopathologic review of 168 cases of preretinal membrane. *Am J Ophthalmol*. 1977; 84(1): 1–17.
29. van Overdam KA, van den Bosch TPP, van Etten PG, Uppal GS, Veckeneer M, Verdijk RM. Novel insights into the pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy: the role of vitreoschisis-induced vitreous cortex remnants. *Acta Ophthalmol*. 2022; 100(8): e1749–e1759.
30. Yonemoto J, Ideta H, Sasaki K, et al. The age of onset of posterior vitreous detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994; 232(2): 67–70.
31. Sebag J. *The vitreous: structure, function, and pathobiology*. New York, NY: Springer-Verlag; 1989: 80–95.
32. dell'Omo R, De Turre S, Costagliola C, et al. Foveal abnormality associated with epiretinal tissue of medium reflectivity and Increased blue-light fundus autofluorescence signal (FATIAS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257(12): 2601–2612.
33. Larsson L, Osterlin S. Posterior vitreous detachment. A combined clinical and physiochemical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985; 223(2): 92–95.



Spessore corneale incrementale e possibile rivalutazione del dato tonometrico: review e nuove evidenze

Abstract: Lo scopo di questo studio osservazionale è quello di sollecitare una rivalutazione dello spessore corneale come indice di valutazione del tono oculare alla luce del dato pachimetrico incrementale tra area ottica e periferica. Oltre una review della passata letteratura viene presentato uno studio su 40 occhi di 20 soggetti che attesta la disparità di spessore corneale tra periferia e centro nei due gruppi. I 20 soggetti sono stati suddivisi in due gruppi con pachimetria centrale media di 500 micron e 600 micron. Attraverso l'analisi statistica (t-Test) dei dati è stato possibile dimostrare che l'incremento percentuale della pachimetria periferica del gruppo con 500 micron è maggiore rispetto al gruppo con 600 micron.

Keywords: ATA angle-to-angle width, CCT Central Corneal Thickness, EGS European Glaucoma Society, GAT Goldmann Applanation Tonometry, IOP Intraocular Pressure, OHTS Ocular Hypertension Treatment Study.

Introduzione

Le problematiche sulla misurazione del tono oculare non sono recenti. Le conoscenze sul comportamento biomeccanico della cornea, e più in generale del segmento anteriore, anche se affrontate, non sono state ancora risolte [1]. Sebbene i danni al sistema visivo nel glaucoma siano multifattoriali, la misurazione precisa del tono oculare resta tuttavia essenziale. Altrettanto decisivo è conoscere come le strutture bulbari, in particolar modo l'area papillare, rispondano alle sollecitazioni meccaniche della

IOP, intraocular pressure. Le strutture biologiche elastiche in generale possono rispondere ad un doppio regime fisico di rigidità, membranale e flessionale. Le strutture biologiche che sono meccanicamente rispondenti al regime membranale hanno la caratteristica di non avere uno spessore rilevabile. Non offrendo alcuna resistenza alle sollecitazioni esterne sono strutture solo teoriche, del tutto simili alle pellicole domopak [1].

La cornea, avendo invece uno spessore non trascurabile, risponde alla legge delle strutture a

rigidità flessionale; la sua elasticità è inversamente proporzionale al cubo del suo spessore. Questo rapporto grandemente moltiplicativo (cubo dello spessore) valorizza ed esalta l'importanza della misura pachimetrica nel comprendere la dinamica della cupola corneale alle sollecitazioni esterne.

Altro parametro facilmente individuabile da considerare nella comprensione della meccanica corneale è la curvatura corneale. Dagli studi pubblicati la curvatura delle strutture elastiche in generale, e della cupola corneale in particolare, tuttavia risulta meno decisiva nell'influere le risposte flessionali [1,7,11]. La cornea è una struttura con proprietà viscoelastiche; deformandosi alle sollecitazioni esterne, permette una misura indiretta della IOP; il valore riscontrato risulta mediato dalla sua flessibilità. Alcuni nuovi device misurano, oltre la IOP, alcune qualità biomeccaniche corneali dedotte dall'intervallo di tempo in cui la forza esterna applicata determina un'inflexione e dal tempo di ritorno allo stato originale [1,2,7,11].

L'isteresi corneale (dal greco *isteresis*=ritardo) non è altro che il ritardo del movimento della cornea in andata ed in ritorno conseguente al gettito d'aria del device. L'isteresi, una volta trovata, è integrata con altri dati rilevati, così da offrire un valore della IOP con buona correlazione alla tonometria di Goldmann.

Tutte le altre influenze strutturali meccaniche della cornea e del segmento anteriore non sono state tuttavia complessivamente ancora studiate ed indagate. Siamo lontani da poter rilevare una IOP cornea-compensata in modo che tutte le resistenze meccaniche, corneali e del segmento anteriore, siano determinate nel riscontro finale della IOP [1,2,7,11].

In generale, come in parte riferito, le proprietà meccaniche di un tessuto biologico dipendono dall'organizzazione strutturale delle fibre, dalle

cellule e dalla sostanza intercellulare presente [2]. Il collagene e l'elastina sono responsabili principalmente della resistenza/forza e in parte dell'elasticità di un tessuto; la sostanza/matrice fondamentale è responsabile essenzialmente delle sue proprietà viscoelastiche [3].

Nella cornea umana il collagene, l'elastina, i glicosamminoglicani dello strato di Bowman e soprattutto dello stroma, che determinano l'80% del peso a secco e il 90% dello spessore corneale, conferiscono alla cornea caratteristiche principalmente elastiche.

La sostanza fondamentale, proteoglicani, cheratociti e fibroblasti, insieme all'epitelio corneale, ne determinano invece essenzialmente il comportamento viscoso [4].

Negli ultimi anni l'interesse per la biomeccanica corneale è enormemente cresciuto; si sta cercando di utilizzare le nuove conoscenze per risolvere le problematiche dovute alle resistenze corneali e arrivare ad un valore tonometrico il più veritiero possibile [4→7]. Branca della bioingegneria, la biomeccanica studia il comportamento delle strutture biologiche sottoposte a sollecitazioni esterne, statiche o dinamiche. La rivalutazione del ruolo dello spessore corneale sulla misura della IOP risale alla pubblicazione nel 2002 dei risultati dell'OHTS Ocular Hypertension Treatment Study [8].

Da questi studi emerge il ruolo non secondario del valore pachimetrico sul risultato finale del tono oculare. La cornea, come la papilla ottica, è un tessuto che possiamo definire biomeccanicamente "compiante", incastonato nel guscio sclerale relativamente resistente "the corneoscleral envelope". Almeno inizialmente, per semplificare i calcoli, dovremmo considerare la sclera come una struttura rigida, non deformabile alle sollecitazioni esterne utilizzate nella tonometria indiretta [9].

La biomeccanica corneale è stata soprattutto

t mmHg		10	15	20	25	30
Paki μm	0,450	4,2	4,7	5,2	5,7	6,2
	0,460	3,5	4,0	4,4	4,8	5,3
	0,470	2,9	3,3	3,7	3,0	4,5
	0,480	2,2	2,6	2,9	3,3	3,6
	0,490	1,5	1,8	2,2	2,5	2,8
	0,500	0,9	1,2	1,4	1,7	1,9
	0,510	0,3	0,5	0,7	0,9	1,1
	0,520	-0,4	-0,2	0,0	0,1	0,3
	0,530	-1,0	-0,8	-0,7	-0,6	-0,5
	0,540	-1,6	-1,5	-1,4	-1,3	-1,2
	0,550	-2,2	-2,1	-2,1	-2,0	-2,0
	0,560	-2,8	-2,8	-2,8	-2,8	-2,7
	0,570	-3,4	-3,4	-3,4	-3,4	-3,4
	0,580	-3,9	-4,0	-4,1	-4,1	-4,2
	0,590	-4,5	-4,6	-4,7	-4,8	-4,9

Tabella 1 - Abaco di Ehlers.

valutata con studi in vitro, misurando lo Stress/Strain dei tessuti e il modulo elastico di Young in cornee sane isolate di maiale. Thomas Young (1773-1829) è stato uno scienziato britannico, famoso per le ricerche riguardanti la luce e la meccanica dei solidi. Il modulo di elasticità, che porta il suo nome, è una grandezza caratteristica di ogni materiale [10→12].

È definito come il rapporto tra lo sforzo applicato e la deformazione che ne deriva. La sua unità di misura nel Sistema Internazionale è il Pascal (N/m²); spesso però si trovano dati espressi nelle vecchie unità del sistema tecnico (N/mm²). La trasposizione sul vivente dei risultati sperimentali ottenuti in vitro non è semplice, come facilmente intuibile ed ha avuto spesso lunghi tempi di realizzazione.

Studi di Ehlers e Whitacre

La prima tabella proposta e pubblicata di ag-

giustamento tono/spessore è stata l'abaco di Ehlers nel 1975 (Tab. 1).

I limiti della tonometria ad applanazione erano noti, con palese evidenza, già da tempo; per decenni tuttavia sono stati disattesi e misconosciuti nella pratica clinica [13,14].

In tale tabella il tono rilevato secondo Goldmann era da considerare veritiero solo se sottostava ai seguenti parametri:

- a) per valori intorno ai 20mmHg;
- b) con tonometria ad applanazione nei tre millimetri centrali della cornea;
- c) con spessori corneali di $\pm 520\mu\text{m}$.

L'autore proponeva un rapporto di conversione/dipendenza di 0.7mmHg per ogni 10 μm di differenza dai 520 micron, spessore considerato in quegli anni come valore medio standard. Inoltre tale rapporto poteva variare anche per il tono

rilevato. In sostanza il suo valore, per risultare veritiero, doveva subire una doppia correzione: per la pachimetria e per le singole tensioni oculari rilevate (Tab. 1).

Whitacre e Stein nel 1993, dopo quasi vent'anni, ripresero la problematica degli errori in corso di tonometria ad applanazione individuate da *Ehlers* del 1975. Nel loro studio, ancora valido per gli incipit in esso contenuti, gli autori riferirono le molte fonti di possibile errore nell'utilizzo dei tonometri tipo Goldmann, come l'ipofluorescenza del film lacrimale precorneale, l'accomodazione, la manovra di Valsalva e lo sguardo non allineato dei bulbi oculari rispetto al pistoncino appianante [15,16].

Ribadirono che ripetere la misurazione in tempi ravvicinati poteva indurre un calo della IOP e, per quanto riguarda le condizioni patologiche corneali, rilevarono come l'edema epiteliale potesse causare una marcata sottostima della IOP. Infine, a supporto della estrema variabilità interindividuale, conclusero che le misurazioni secondo Goldmann potevano essere utilizzate con sicurezza per monitorare i cambiamenti di IOP in uno stesso individuo; non erano veritiere in assoluto per confrontare IOP in individui differenti [15,16].

Pachimetria corneale e tonometria

L'Ocular Hypertension Treatment Study OHTS interessò negli Stati Uniti 1636 pazienti ipertesi oculari con tono iniziale tra 22 e 32mmHg seguiti per 5 anni. Una metà dei pazienti fu trattata con ipotensivi oculari, l'altra metà solo osservata. Dopo 5 anni 86% dell'intero campione rimaneva sano; il restante 14% presentava segni di glaucoma. Nel gruppo che mostrava segni di glaucoma, il 4.5% apparteneva a pazienti trattati con ipotensivi oculari, il 9.5% a quelli non trattati [1,8].

L'importanza di iniziare una terapia in presenza

di ipertensione oculare emergeva chiaramente in questo studio per il raddoppio dei danni da glaucoma nei soggetti non trattati rispetto a quelli trattati con ipotensivi oculari (9.5% vs 4.5%).

Tra i fattori di rischio sensibili che potevano favorire l'insorgenza di glaucoma si individuò per la prima volta lo spessore corneale. Gli altri fattori come l'età, la PSD al Campo Visivo Humphrey, il rapporto Cup/Disk orizzontale/verticale del disco ottico oltre il tono oculare erano tutti da tempo conosciuti, evidenziati ed individuati in molte altre ricerche e studi [8].

Lo spessore corneale era un fattore nuovo, non considerato prima di questo studio multicentrico in maniera sistematico. Se pensiamo che gli studi di *Ehlers* erano del 1975, ne deriva che per circa 30 anni lo spessore corneale sia stato del tutto dimenticato, non riconosciuto come possibile/probabile causa di errore nella tonometria [8].

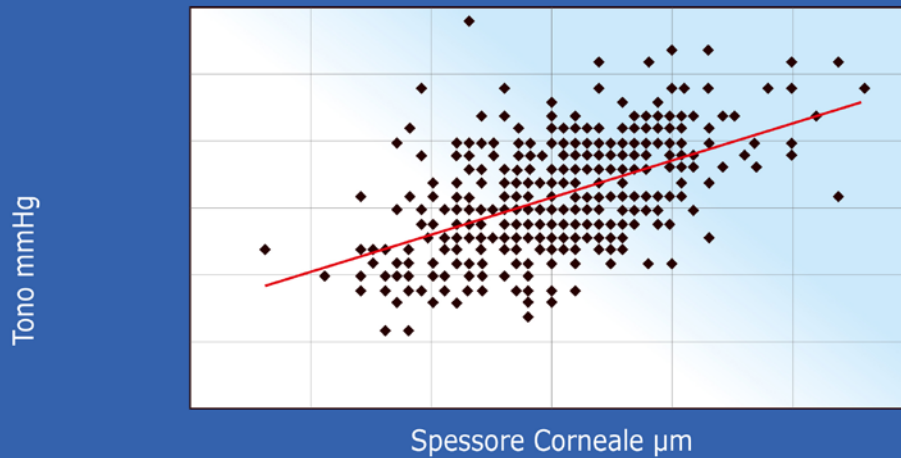
In particolare l'OHTS rilevò che per ogni 40 micron di assottigliamento corneale esisteva il 71% in più di possibilità di avere danni al nervo ottico a parità di valori tonometrici e nello stesso periodo di osservazione.

Esperienza escludendo la miopia elevata si sono riscontrati raramente glaucomi progressivi e terminali in presenza di spessori corneali sopra i 600µm (Fig. 1) [8].

Il rapporto tra tono e spessore su un campione di pazienti sani evidenziava un rapporto di dipendenza tono/spessore individuato da una retta di regressione; il rapporto di correlazione R^2 era del 27% (R^2 =misura statistica dell'attendibilità della relazione lineare tra i valori X e Y) [1]. Tale correlazione, trovata con il metodo statistico dei minimi quadrati, indicava che il valore pachimetrico individuale poteva determinare una variazione del tono rilevato del 27% (Fig. 1).

La possibile correzione proposta era di

Dipendenza Tono-Spessore (514 paz. osservati)



Tono = $-14,63 + 0,056 \text{ Paki}$: (tono = $a + b \text{ Paki} + c$)
 $\pm 0,56 \text{ mmHg ogni } 10 \mu\text{m}$
Pachimetria media $554 \mu\text{m}$

Fig. 1 - Metodo dei minimi quadrati ANOVA (analysis of variance) Dipendenza Tono-Spessore su 514 pazienti.

$\pm 0.56 \text{ mmHg}$ ogni $10 \mu\text{m}$ di variazione pachimetrica rispetto al valore medio di spessore, che nel campione di pazienti presi in considerazione era pari a $554 \mu\text{m}$.

Questo studio, che ha raccolto 514 pazienti sani all'osservatore, è stato effettuato tra il 2001 e il 2003.

Lo scopo era di verificare come lo spessore corneale centrale potesse influenzare le variazioni tonometriche rilevate dalla tonometria di Goldmann, con particolare riguardo agli ipertesi oculari ed ai pazienti con toni bassi [1,11,12].

La correzione individuata dalla retta di regressione aveva un andamento lineare, rettilineo tra i valori pachimetrici di $490 \mu\text{m}$ e $590 \mu\text{m}$.

Il decorso della linea di regressione per valori al di sotto o al di sopra di questi due limiti pachimetrici estremi perdeva la sua caratteristica linearità, per assumere un andamento quasi iperbolico, in rapida discesa per valori pachimetrici più bassi di $490 \mu\text{m}$ ed in rapida salita per valori

più alti di $590 \mu\text{m}$ [1,11,12].

Lo spessore corneale secondo tale linea di regressione prevedeva in pratica, oltre questi limiti pachimetrici, variazioni nominali con incremento non più lineare ma esponenziale. Questo dato di correlazione tono/spessore non più lineare riscontrato per spessori corneali più bassi di $490 \mu\text{m}$ o più alti di $590 \mu\text{m}$ è alla base di questa review, di nuove riflessioni, di ipotesi e proposte per rinnovate ricerche.

In particolare si discuterà e porrà l'attenzione sul valore di resistenza della cupola corneale per l'aumento incrementale del valore pachimetrico dall'apice al suo limbus.

Principi di biomeccanica dei tessuti biologici e l'isteresi corneale

La formulazione della legge dell'elasticità per i corpi solidi si deve all'inglese Robert Hooke (1625/1703).

L'allungamento di un corpo soggetto a trazione,

una molla nell'esperimento di Hooke, si allunga in modo proporzionale alla forza applicata:

$F = K\Delta$; dove F = forza applicata

Δ = deformazione esibita

K = coefficiente elastico

L'allungamento prodotto in una molla Δ è, quindi, direttamente proporzionale alla forza F applicata per un coefficiente K espresso in N/m (Newton/metri). La legge di Hooke è valida per la maggior parte dei minerali, per il vetro, per i materiali ceramici e per i metalli duri, mentre per i metalli duttili è vera solo per carichi modesti; non applicabile per la cornea. Nei limiti del comportamento elastico questa legge può essere meglio riformulata introducendo i concetti di Stress/Tensione (σ) e Strain/Deformazione (ϵ). La deformazione ϵ di una struttura elastica è direttamente proporzionale allo Stress/Tensione σ , per cui $\sigma = E \epsilon$, dove E è il modulo di Young o modulo di elasticità, mentre ϵ è la deformazione relativa allo Strain [7,11].

Di conseguenza si ha: $E = \sigma/\epsilon = \text{Stress/Strain}$; ossia Forza (per unità di area) / Deformazione (per unità di lunghezza). Il modulo di Young fornisce una misura indiretta della durezza del materiale elastico in esame; maggiore è il suo valore, più alta è la resistenza che offre alla deformazione tensile (stiffer material, not easy to bend). In altre parole, un modulo di Young relativamente piccolo indica che il materiale in oggetto è flessibile e richiede uno sforzo modesto per la sua deformazione; un modulo di Young grande indica, invece, che il materiale è rigido; lo sforzo per la sua deformazione deve essere di una certa intensità [11].

Il comportamento elastico ideale, non riscontrabile nei materiali biologici, è sempre reversibile, hookiano; l'allungamento dipende linearmente dall'intensità della forza applicata, per cui tutti gli oggetti riacquistano la loro lunghezza origi-

nale al cessare della forza stessa (ut tensio, sic vis). I materiali inoltre possono essere isotropi o anisotropi.

I materiali biologici raramente sono isotropi, con proprietà meccaniche omogenee in ogni direzione. Comunemente, al contrario, sono anisotropi, con proprietà meccaniche diverse nelle varie direzioni (fibre, cristalli) [11].

La cornea non si sottrae a questa regola. Essa è, infatti, un materiale biologico anisotropo, con caratteristiche meccaniche differenti e non indipendenti per ogni punto, le cui proprietà elastiche non rispondono alle leggi di Hooke.

Questo complica enormemente i modelli di calcolo, sia per caratterizzare biomeccanicamente la sua deformazione a sollecitazioni esterne, utile per la tonometria, sia per spiegare meccanicamente le modifiche tettoniche del suo profilo, indispensabili per una più puntuale chirurgia refrattiva.

La relazione grafica tra Stress-Strain di un materiale elastico è rappresentata da una linea retta (Fig. 2) [17→25].

La costante di proporzione che relaziona lo Stress e lo Strain è rappresentata dal modulo elastico di Young E . Il modulo di Young della cornea è stato misurato e varia, secondo differenti studi, tra 0.1 e 57MPa, valori molto ampi, in parte giustificati dai diversi metodi utilizzati nei test in vitro [25,26].

Hamilton e Pye, utilizzando l'algoritmo di Orssengo-Pye, più recentemente, su 100 occhi sani hanno trovato valori di E uguali a $0.29 \pm 0.06 \text{MPa}$ (tra 0.13 e 0.43MPa), con correlazioni positive tra la IOP misurata al tonometro di Goldmann [27]. Il Pascal (PA), o suoi multipli, Megapascal (MPa), sono un'unità di misura equivalenti a un Newton per m^2/mm^2 , grandezze più comunemente utilizzate per i tessuti biologici con piccole superfici come la cornea ($1 \text{MPa} = 1 \text{N}/\text{mm}^2$).

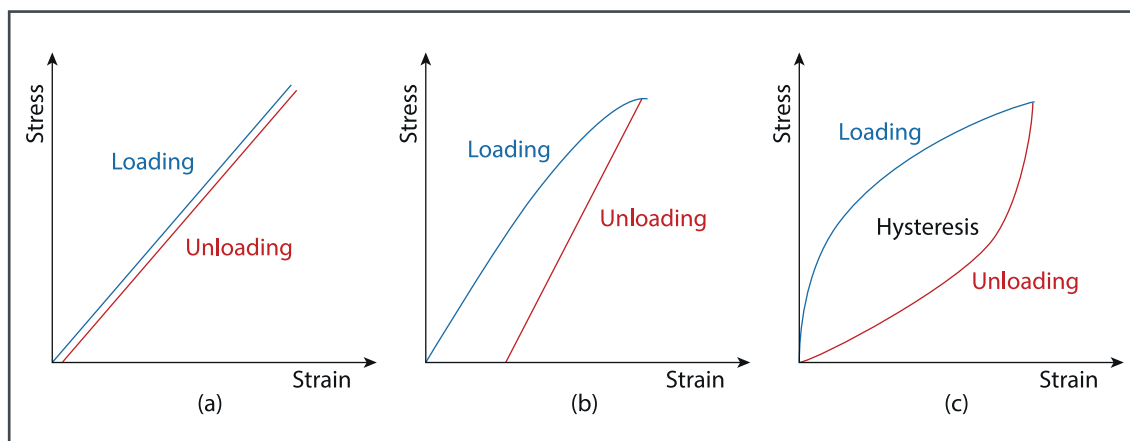


Fig. 2 - Ciclo di carico-scarico, loading-unloadig, per materiali elastici (a), plastici (b) e viscoelastici (c).

Nel comportamento viscoso il tessuto è caratterizzato dall'aver una velocità di deformazione più rapida del rilassamento, per cui i tempi di recupero della forma originale sono rallentati. Su queste caratteristiche è definita l'isteresi corneale.

Questo comportamento, intermedio tra quello di un solido elastico e di un fluido viscoso è dovuto alla struttura del materiale, all'intima configurazione istologica dei tessuti e, nel caso della cornea, principalmente alla matrice extracellulare [11,26].

I materiali biologici viscoelastici hanno un comportamento biomeccanico difficilmente riconducibile a modelli meccanici precostituiti semplici.

Nella Fig. 2 è mostrato il diagramma Stress/Strain per materiali con caratteristiche elastiche (a), plastiche (b) e viscoelastiche (c).

Per i materiali viscoelastici si nota il diverso tragitto, tra carico e scarico (loading e unloadig): lo spazio tra le due curve, proprio di ciascun materiale, è conosciuto come Hysteresis. Il termine deriva dal greco ὑστέρησις (hystéresis=ritardo); inizialmente coniato da James Alfred Ewing nel 1890, il termine ha esteso molto il suo originario significato, ed è utilizzato correntemente non solo in fisica, ma anche in biologia ed economia [11,26].

Motivazioni dello studio

Nella Terminology and Guidelines for Glaucoma dell'EGS, European Glaucoma Society, riguarda il rapporto tra IOP e spessore corneale afferma: *"Intraocular pressure and central corneal thickness CCT influences GAT readings. IOP correction algorithms based on CCT are not validated and should be avoided. There are different methods to measure CCT. The normal distribution (mean±SD) of ultrasonic CCT is 540±3µm. CCT variations after corneal refractive surgery make difficult to interpret tonometric readings. A record of pre-operative CCT and IOP is helpful to manage patients undergoing refractive surgery"* [26].

Fare il punto su come lo spessore corneale possa influire sul valore del tono oculare rilevato con metodiche esterne, che si basano sull'inflessione corneale secondaria a forze ponderate poste sulla sua superficie, si rende tuttavia necessario.

Il semplice dato di correlazione numerica, pur indicativo, tra spessore corneale nei tre millimetri centrali e tono rilevato, sembra ormai non più idoneo a poter indicare correttamente un valore tonometrico più veritiero.

Pur restando valido come semplice "alert" di sottostima in presenza di spessori corneali sottili o di sovrastima in presenza di spessori elevati, il dato pachimetrico centrale resta, allo stato delle

cose, solo un mero dato numerico.

Il valore incrementale dello spessore corneale dai tre millimetri centrali al limbus corneo-sclerale è un rilievo meccanico nuovo, integrato, più valido. Potrebbe offrire nuove conoscenze e migliorare la biomeccanica corneale, un riferimento non riconosciuto in letteratura, a nostro parere non meramente accessorio per comprendere meglio la flessibilità corneale, che resta ancora non pienamente esplorata.

Comunque razionalmente appare più efficace, intuitivamente stimolante, foriero di nuove determinazioni sui metodi tonometrici esterni applicati, tuttora gli unici utilizzabili nella pratica clinica.

Un razionale rapporto di integrazione delle caratteristiche tettoniche corneali complessivamente considerate sarà utile per sostituire la semplice correlazione tono/paki e le relative tabelle di conversione che sono integrate nei tono-pachimetri a soffio oggi in commercio.

Se questo nuovo dato meccanico sarà adeguatamente studiato e sviluppato, potrebbe essere un valido aiuto per individuare i valori incrementali determinati dalla struttura pachimetrica corne-

ale. Una casistica adeguata su grandi numeri, distinta per razza, età ed eventualmente sesso, renderà maggiormente sensibile il dato di conversione numerico ottenuto, più idonea ed accettata un'eventuale indicazione, conversione, correlazione della IOP allo spessore incrementale così rilevato.

Naturalmente il dato pachimetrico, per essere ancor più vero, dovrebbe essere preso a 360° su tutta la cornea e non solo nei settori nasale e temporale come è stato effettuato per semplicità in questo studio.

Materiali e metodi. Indagine statistica.

I casi in esame sono per il momento limitati. Lo studio ha coinvolto due gruppi di soggetti caucasici di ambo i sessi, età compresa tra 18 e 60 anni, anamnesi negativa per malattie sistemiche ed oculari, in particolare senza patologie corneali o congiuntivali in atto o pregresse, con Schirmer ≥ 15 mm in ambo gli occhi.

I soggetti in studio hanno effettuato visita oculistica completa con test di Schirmer, BUT, Amsler, Ishihara, topografia corneale, conta endoteliale, esame fotografico ultra-widefield e autofluore-

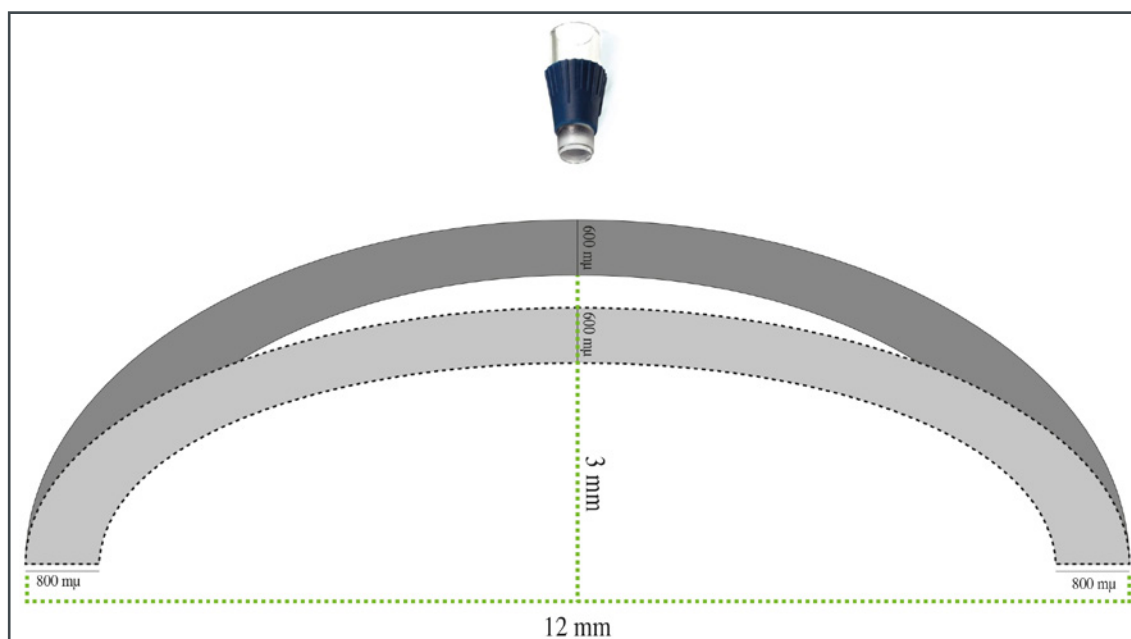


Fig. 3a - Possibile flessione di una cornea con 600µm di spessore in area pupillare e 800 µm al limbus.

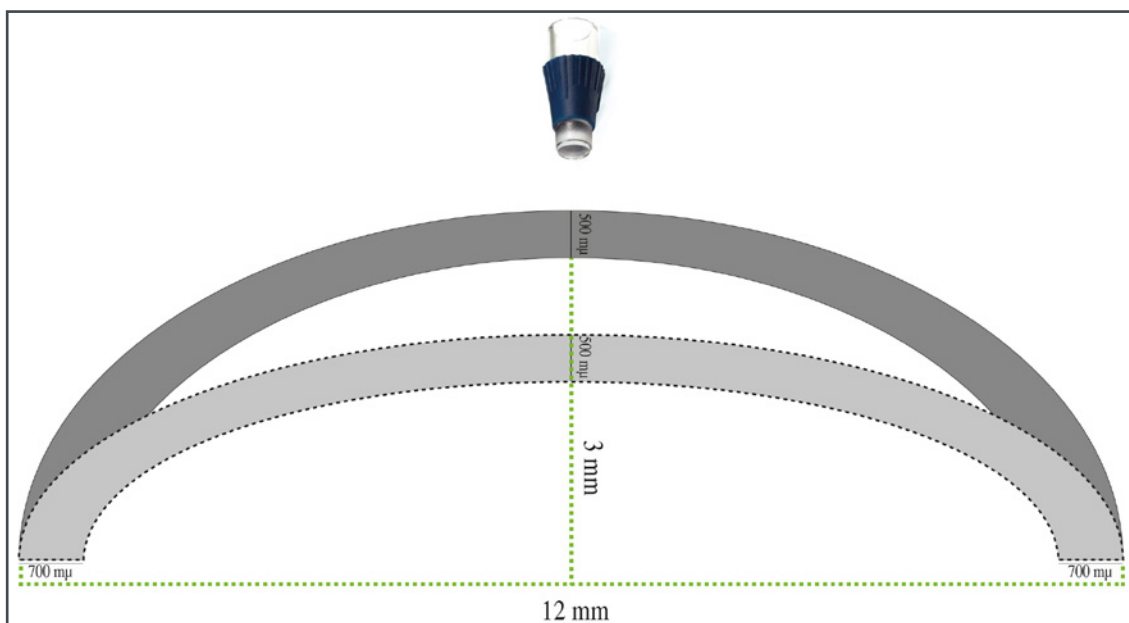


Fig. 3b - Possibile flessione di una cornea con 500μm di spessore in area pupillare e 700 μm al limbus.

scenza con Clarus 500 (Carl Zeiss Meditec, Inc.) e campo visivo computerizzato 30.2 Humphrey 750 II (Carl Zeiss Meditec, Inc.).

Qualsiasi alterazione riscontrata negli esami strumentali, anche se ininfluente sulla funzionalità visiva, è stata sufficiente a far escludere dallo studio il soggetto esaminato.

Gli esami sono stati eseguiti dallo stesso operatore, con gli stessi devices e nello stesso lasso di tempo per ciascun soggetto.

I due gruppi, 40 occhi di 20 soggetti (20 occhi per ogni gruppo di 10 soggetti ciascuno), sono stati distinti in base alla pachimetria centrale nei tre millimetri in zona ottica: nel Gruppo con spessore di $500\mu\text{m} \pm 20\mu\text{m}$, e con spessore di $600\mu\text{m} \pm 20\mu\text{m}$ [Fig. 3a; Fig. 3b].

Il valore pachimetrico è stato determinato con metodologia no-contact tramite tonometro a soffio (Nidek NT-530P) come valore di screening iniziale.

Individuati i valori pachimetrici target oggetto di studio, i soggetti sono stati ricontrollati con il Tomografo a Coerenza Ottica AngioPlex Cirrus 6000 Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Inc.) utilizzando il Modulo Premier ChamberView con

applicazione della lente Corneal HD-OCT utile per scansare il segmento anteriore per una larghezza di 15,5mm.

La modalità di scansione corneale per la pachimetria non è stata utilizzata perché l'indagine ad alta definizione si limita a 9mm.

Le acquisizioni venivano effettuate per ciascun soggetto tre volte; se non performanti o tra loro discordanti venivano scartate.

I due valori pachimetrici ottenuti con modalità no-contact tramite tonometro a soffio e tomografo sono stati confrontati, previa anestesia corneale di superficie, con la pachimetria ad ultrasuoni con sonda a contatto da 8MHz, metodica ritenuta gold standard (Tab. 2a; Tab. 2b). Il tono oculare, rilevato inizialmente con tonometro a soffio, è stato rimisurato in seconda istanza con tonometria ad applanazione secondo Goldmann, valore ritenuto come riferimento. I valori tonometrici, così come gli altri esami strumentali sono stati eseguiti in tutti i soggetti nello stesso arco temporale dallo stesso operatore; in particolare il rilievo tonometrico dalle 9.00 alle 12.00.

I valori pachimetrici sono stati misurati in area

PACHIMETRIA 500 μm (+/- 20 μm)														
ETÀ	SESSO		TONOMETRIA sec. goldmann	TONO/PAKI	PAKI US CENTRALE	PAKI OCT CENTRALE	PAKI OCT TEMPORALE	PAKI OCT NASALE	PAKI OCT TEMPORALE NASALE MEDIO	PAKI OCT SCARTO MEDIO PERIFERICO CENTRALE	ATA angle-to-angle width LUNGHEZZA (mm)	ACD anterior champer depth ALTEZZA (mm)	EQUIVALENTE SFERICO	AXL US
Valore Medio 45,1	M6 - F4		mmHg	Valore Medio 14,62 485,80	Valore Medio 507,75	Valore Medio 499,70	Valore Medio 726,50	Valore Medio 728,40	Valore Medio 727,20	Valore Medio 227,50	Valore Medio 11,81	Valore Medio 2,895	Valore Medio 0	Valore Medio 22,795
60	F	OD	15	16.6 480	510	510	710	740	725	215	11.4	2.8	-2	22.9
		OS	14	15.7 482	515	520	716	745	730	210	11.3	2.8	-1.75	23.4
36	M	OD	15,5	17.0 480	510	510	722	760	741	231	12.0	3.1	-2	22.7
		OS	17	18.9 485	515	510	690	735	712	202	12.1	3.1	-2	22.9
59	F	OD	15	16.0 495	510	497	700	700	700	203	11.0	2.4	-0.25	22.0
		OS	14	15.0 480	505	505	720	760	740	235	10.8	2.4	-0.25	22.5
18	M	OD	13	14.4 437	505	458	738	845	791	333	12.0	3.2	-2	23.2
		OS	13,5	14.9 440	508	470	635	689	662	192	12.0	3.2	-2	23.1
51	F	OD	12	13.0 480	490	496	704	654	679	183	11.9	3.0	+1	21.5
		OS	13	14.0 485	480	496	654	657	655	159	11.6	3.0	+1	21.7
58	M	OD	11	12.7 498	505	496	796	743	769	273	12.1	3.0	+0.50	24.3
		OS	12,5	14.8 500	510	484	798	753	775	291	12.0	3.0	+1.50	24.5
31	M	OD	14	15.5 486	512	497	786	753	769	272	12.0	3.1	+0.25	23.3
		OS	15	16.5 497	515	485	789	762	775	290	12.0	3.2	+0.25	23.6
53	M	OD	10,5	11.3 501	520	509	745	707	726	217	12.1	2.4	+2	23.6
		OS	10	10.6 505	515	509	718	690	704	195	12.4	2.5	+2	23.4
47	M	OD	11,5	13.0 495	510	496	748	728	738	242	12.0	2.9	+0.50	22.9
		OS	12	13.5 494	510	496	725	712	718	222	11.8	2.7	+0.25	23.0
38	F	14	OD	15.0 498	505	525	700	725	712	187	11.7	3.1	+1.50	22.4
		OS	13	14.0 498	505	525	736	710	723	198	12.0	3.0	+1.50	22.6

Tabella 2a - Dati dei 20 occhi di 10 pazienti con pachimetria 500 µm (+/- 20µm).

pupillare nei tre millimetri centrali con le tre metodiche indicate.

Per l'impossibilità di ottenere valori pachimetrici periferici attendibili e ripetibili con il tono-pachimetro a soffio e con gli ultrasuoni, il dato pachimetrico al limbus è stato rilevato solo con OCT. Con la tomografia, nell'intento di intercettare per quanto possibile sempre la stessa area corneale periferica in tutti gli esaminati, è stata misurata

inizialmente la distanza tra i due speroni sclerali del segmento anteriore, l'ATA angle-to-angle width; su tale retta sono stati sottratti 500 micron alle estremità nasale e temporale, ad ore 3 e ad ore 9, secondo la lateralità del bulbo.

Si è elevata da questo punto una linea retta con angolo a 90° in cornea fino all'incontro dell'endotelio corneale; si è infine innalzata una linea retta intrastromale ad incontrare la tangente alla

PACHIMETRIA 600 µm (+/- 20 µm)														
ETÀ	SESSO		TONOMETRIA sec. goldmann	TONO/PAKI	PAKI US CENTRALE	PAKI OCT CENTRALE	PAKI OCT TEMPORALE	PAKI OCT NASALE	PAKI OCT TEMPORALE NASALE MEDIO	PAKI OCT SCARTO MEDIO PERIFERICO CENTRALE	ATA angle-to-angle width LUNGHEZZA (mm)	ACD anterior champer depth ALTEZZA (mm)	EQUIVALENTE SFERICO	AXL US
Valore Medio 39,0	M6 - F4		mmHg	Valore Medio 14,98 599,20	Valore Medio 610,25	Valore Medio 607,75	Valore Medio 841,55	Valore Medio 830,30	Valore Medio 727,20	Valore Medio 227,50	Valore Medio 1,898	Valore Medio 2,83	Valore Medio -0,76	Valore Medio 24,75
60	M	OD	15	12.3 598	610	600	839	854	846	246	12.5	2.6	-2.00	22.30
		OS	14	13.6 600	615	600	835	860	847	247	11.2	2.3	-1.75	22.20
60	F	OD	15,5	12.2 604	615	613	860	869	864	251	11.2	2.1	-0.25	23.65
		OS	17	11.6 603	610	611	888	827	857	246	11.1	2.1	-0.50	24.07
60	M	OD	15	11.6 595	619	599	827	807	817	218	11.2	2.1	+0.75	22.64
		OS	14	15.8 598	620	598	824	820	822	224	10.8	1.78	+0.50	22.23
18	F	OD	13	14.1 605	600	595	800	798	799	204	12	3.1	-1.50	23.8
		OS	13,5	15.3 596	600	598	850	789	819	221	11.7	3.0	+0.50	23.9
19	M	OD	12	20.6 605	620	625	796	834	815	185	12.0	3.0	-1.75	22.5
		OS	13	19.1 604	615	636	852	852	852	216	12.0	3.4	-2.75	22.8
60	F	OD	11	18.0 605	610	625	877	827	852	227	11.5	2.66	-1.50	22.9
		OS	12,5	17.0 600	615	611	808	812	810	199	11.87	2.79	-1.75	23.1
37	F	OD	14	17.2 595	595	599	805	797	801	202	11.48	2.3	+0.25	22.83
		OS	15	18.4 600	602	598	800	812	806	208	11.11	2.3	+0.25	22.77
18	M	OD	10,5	14.9 598	610	611	852	837	844	233	12.9	3.0	-1.50	25.47
		OS	10	15.2 600	612	620	905	861	883	263	13.2	4.1	-0.75	25.45
18	M	OD	11,5	14.9 598	610	611	852	837	844	233	12.9	3.0	-1.50	25.47
		OS	12	15.2 600	612	620	905	861	883	263	13.2	4.1	-0.75	25.45
40	M	14	14	10.6 590	605	599	810	827	818	219	12.1	3.4	+0.25	23.27
		OS	13	12.0 590	610	586	846	825	835	249	12.0	3.4	+0.50	23.12

Tabella 2b - Dati dei 20 occhi di 10 pazienti con pachimetria 600 µm (+/- 20µm).

curvatura corneale epiteliale esterna (Fig. 4a, Fig. 4b).

Infine si è calcolato il valore pachimetrico endotelio-stroma-epitelio ad ore 3 e ad ore 9 di ciascuna cornea. Per dare una valenza statistica ai dati rilevati, per ciascun Gruppo (Gruppo 500µm±20µm e Gruppo 600µm±20µm) è stato ricavato un valore di spessore corneale centrale medio (somma di tutti i valori pachimetrici

diviso il numero degli esami) (Tab. 2a; Tab. 2b).

Per similitudine si è ricavato il valore pachimetrico periferico medio per i due gruppi, effettuando la somma della pachimetria nasale + temporale diviso 2 per ciascun soggetto; i valori ricavati sono stati sommati e divisi per il numero di tutti gli esaminati.

Si è ritenuto utile trovare inoltre lo scarto medio differenziale tra periferia e centro per ogni

DATI RILEVATI		
Gruppo 500µm (+/-20µm)		
Età media 45.1 anni (4 F e 6 M)		
Tono applanazione	Valore medio	14,62mmHg
Paki soffio	Valore medio	485,80µm
Paki US centrale	Valore medio	507,75µm
Paki OCT centrale	Valore medio	499,70µm
Paki OCT temporale	Valore medio	726,50µm
Paki OCT nasale	Valore medio	728,40µm
Paki OCT temp/nas	Valore medio	727,20µm
Paki OCT scarto medio periferico/centrale	Valore medio	227,50µm
ATA OCT	Valore medio	11,81mm
ACD OCT	Valore medio	2,895mm
Equivalente sferico	Valore medio	0
AXL US	Valore medio	22,795

DATI RILEVATI		
Gruppo 600µm (+/-20µm)		
Età media 39 anni (4 F e 6 M)		
Tono applanazione	Valore medio	14,98mmHg
Paki soffio	Valore medio	599,20µm
Paki US centrale	Valore medio	610,25µm
Paki OCT centrale	Valore medio	607,75µm
Paki OCT temporale	Valore medio	841,55µm
Paki OCT nasale	Valore medio	830,30µm
Paki OCT temp/nas	Valore medio	835,70µm
Paki OCT scarto medio periferico/centrale	Valore medio	227,70µm
ATA OCT	Valore medio	11,898mm
ACD OCT	Valore medio	2,83mm
Equivalente sferico	Valore medio	-0,76
AXL US	Valore medio	24,75mm

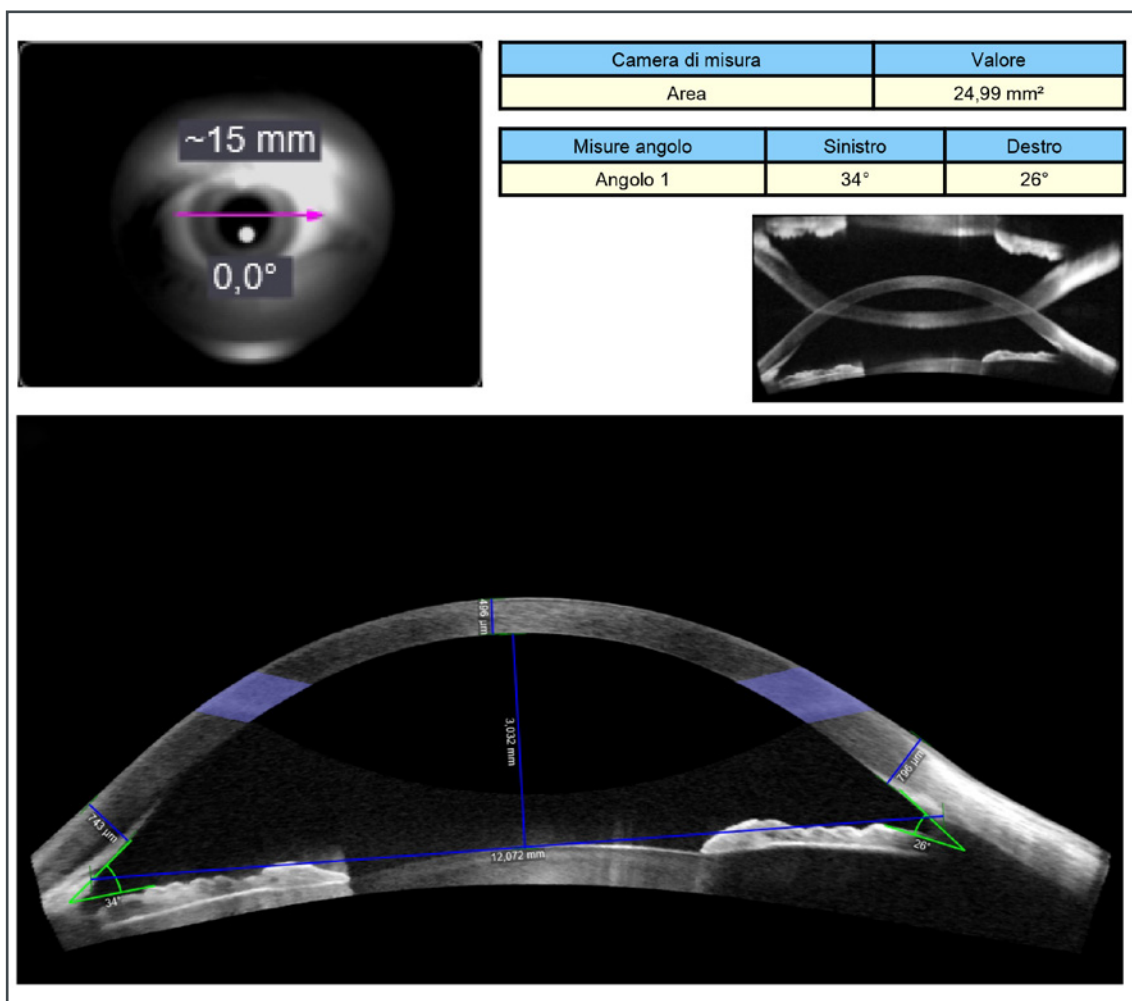


Fig. 4a - Esempio di OCT della camera anteriore di un occhio destro con i dati numerici utilizzati nello studio.

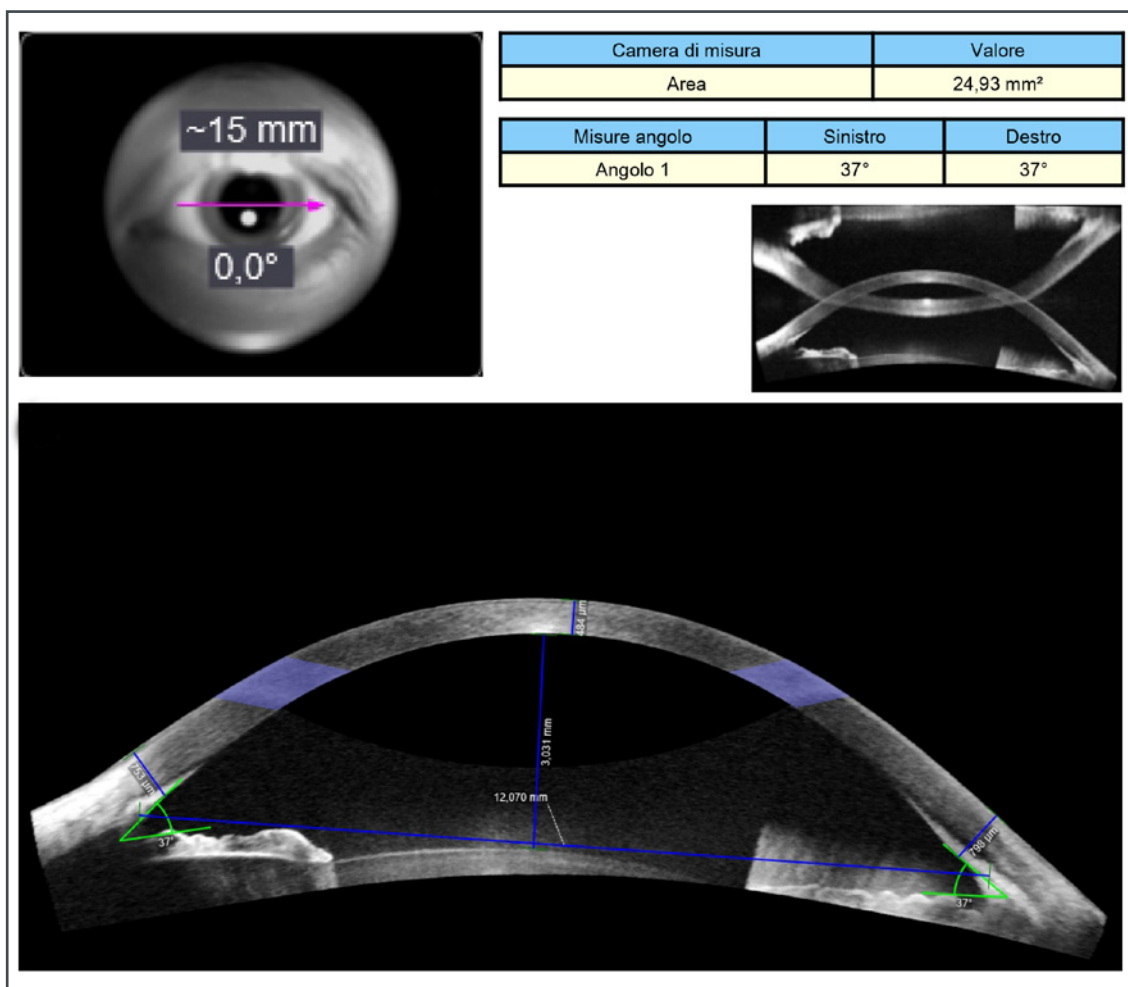


Fig. 4b - Esempio di OCT della camera anteriore di un occhio sinistro con i dati numerici utilizzati nello studio.

singolo soggetto e, aritmeticamente, il valore medio differenziale rappresentativo per i due gruppi.

Infine è stata valutata la variazione percentuale tra il dato pachimetrico OCT temporale e centrale ed il dato pachimetrico OCT nasale e centrale. I dati ottenuti, suddivisi nei due gruppi di indagine (Gruppo $500 \mu\text{m} \pm 20 \mu\text{m}$ e Gruppo $600 \mu\text{m} \pm 20 \mu\text{m}$), sono riportati nelle tabelle 3 e 4. I valori medi e le deviazioni standard dei dati ottenuti sono riportati, invece, nella tabella 5. I risultati evidenziano che per entrambi i dati considerati, i.e. variazione percentuale dato pachimetrico OCT temporale/centrale e variazione percentuale dato pachimetrico OCT nasale/centrale, il valore medio è sempre maggiore nel gruppo di pazienti con pachimetria da $500 \mu\text{m}$.

Al fine di verificare se tale differenza è da ritenersi statisticamente attendibile o se è semplicemente legata alla casualità dei campioni investigati, i dati ottenuti sono stati analizzati mediante il t-Test a variabili indipendenti.

Per applicare il test, è necessario assumere che i due campioni presi come riferimento della popolazione rispettino i requisiti di indipendenza, abbiano varianza simile e si distribuiscano secondo una funzione densità di probabilità normale (gaussiana).

I primi due requisiti risultano soddisfatti. Infatti, le varianze sono pressoché dello stesso ordine di grandezza ed i due campioni sono costituiti da gruppi di persone totalmente differenti e, di conseguenza, non esiste alcuna dipendenza nei dati pachimetrici dei due gruppi distinti.

Gruppo 500 µm	ETÀ	SESSO	Occhio	Variazione OCT temporale centrale (%)	Variazione OCT nasale centrale (%)
1	60	F	OD	39.22	45.10
			OS	37.69	43.27
2	36	M	OD	41.57	49.02
			OS	35.29	44.12
3	59	F	OD	40.85	40.85
			OS	42.57	50.50
4	18	M	OD	61.14	84.50
			OS	35.11	46.60
5	51	F	OD	41.94	31.85
			OS	31.85	32.46
6	58	M	OD	60.48	49.80
			OS	64.88	55.58
7	31	M	OD	58.15	51.51
			OS	62.68	57.11
8	53	M	OD	46.37	38.90
			OS	41.06	35.56
9	47	M	OD	50.81	46.77
			OS	46.17	43.55
10	38	F	OD	33.33	38.10
			OS	40.19	35.24

Tab. 3 - Variazione percentuale tra il dato pachimetrico OCT temporale e centrale ed il dato pachimetrico OCT nasale e centrale per il gruppo di pazienti con pachimetria da 500 µm.

Per verificare la normalità dei dati riportati nelle tabelle 3 e 4, invece, è stato necessario applicare il metodo della carta probabilistica.

Si tratta di un metodo grafico molto rapido per controllare la normalità di una distribuzione di dati, per confrontare fra loro due distribuzioni diverse e/o valutare graficamente media e scarto di una distribuzione qualunque.

Lo schema più frequentemente usato di carta probabilistica (grafico di probabilità normale GPN), è caratterizzato da una suddivisione lineare dell'asse delle ascisse, che riporta i dati delle misurazioni ottenute, mentre l'asse delle ordinate, dove si riporta la probabilità cumula-

ta, risulta distorto in modo che la distribuzione cumulativa di una Gaussiana, tracciata su tale diagramma, risulti una retta.

Questo grafico può essere utilizzato per ottenere una stima qualitativa dell'appartenenza di un campione di misure ad una distribuzione Gaussiana.

La sequenza delle operazioni da svolgere è di seguito riportata:

1. *Ordinare gli elementi del campione in senso crescente.*
2. *Calcolare media e scarto quadratico medio.*
3. *Calcolo della probabilità cumulata $F(x)$.*

Gruppo 600 μm	ETÀ	SESSO	Occhio	Variazione OCT temporale centrale (%)	Variazione OCT nasale centrale (%)
1	60	M	OD	39.83	42.33
			OS	39.17	43.33
2	60	F	OD	40.29	41.76
			OS	45.34	35.35
3	60	M	OD	38.06	34.72
			OS	37.79	37.12
4	18	F	OD	34.45	34.12
			OS	42.14	31.94
5	19	M	OD	27.36	33.44
			OS	33.96	33.96
6	60	F	OD	40.32	32.32
			OS	32.24	32.90
7	37	F	OD	34.39	33.06
			OS	33.78	35.79
8	18	M	OD	39.44	36.99
			OS	45.97	38.87
9	18	M	OD	39.44	36.99
			OS	45.97	38.87
10	40	M	OD	35.23	38.06
			OS	44.37	40.78

Tab. 4 - Variazione percentuale tra il dato pachimetrico OCT temporale e centrale ed il dato pachimetrico OCT nasale e centrale per il gruppo di pazienti con pachimetria da 600 μm .

	Variazione OCT temp_centrale (%)		Variazione OCT nasale_centrale (%)	
	Gruppo 500 μm	Gruppo 600 μm	Gruppo 500 μm	Gruppo 600 μm
Media	45.60	38.50	46.00	36.60
Deviazione standard	10.47	4.96	11.56	3.48

Tab. 5 - Valore medio e deviazione standard della variazione percentuale tra il dato pachimetrico OCT temporale e centrale ed il dato pachimetrico OCT nasale e centrale per i due gruppi di pazienti.

4. Individuare sulla carta probabilistica i punti di coordinate (media, 50%) e (media + scarto, 84.1%) per tracciare la retta di riferimento.
5. Riportare i dati $\{x_i, F(x_i)\}$ sulla carta probabilistica e stimare in maniera visiva la normalità del campione.

In tabella 6 sono riportati tutti i dati riordinati in senso crescente con i relativi valori di probabilità cumulata ricavati secondo il metodo di Benard.

In figura 5 sono riportati i grafici di probabilità normale relativi alla variazione percentuale del

ID Occhio	Variazione OCT temp_centrale (%)						Variazione OCT nasale_centrale (%)					
	Gruppo 500 µm			Gruppo 600 µm			Gruppo 500 µm			Gruppo 600 µm		
	valore	cumulata	<i>z</i> Chauvenet	valore	cumulata	<i>z</i> Chauvenet	valore	cumulata	<i>z</i> Chauvenet	valore	cumulata	<i>z</i> Chauvenet
1	31.85	0.03	-1.31	27.36	0.03	-2.24	31.85	0.03	-1.23	31.94	0.03	-1.35
2	33.33	0.08	-1.17	32.24	0.08	-1.26	32.46	0.08	-1.17	32.32	0.08	-1.24
3	35.11	0.13	-1.00	33.78	0.13	-0.95	35.24	0.13	-0.93	32.90	0.13	-1.07
4	35.29	0.18	-0.98	33.96	0.18	-0.91	35.56	0.18	-0.90	33.06	0.18	-1.03
5	37.69	0.23	-0.75	34.39	0.23	-0.82	38.10	0.23	-0.69	33.44	0.23	-0.92
6	39.22	0.28	-0.61	34.45	0.28	-0.81	38.90	0.28	-0.62	33.96	0.28	-0.77
7	40.19	0.33	-0.51	35.23	0.33	-0.66	40.85	0.33	-0.45	34.12	0.33	-0.72
8	40.85	0.38	-0.45	37.79	0.38	-0.14	43.27	0.38	-0.24	34.72	0.38	-0.55
9	41.06	0.43	-0.43	38.06	0.43	-0.08	43.55	0.43	-0.21	35.35	0.43	-0.37
10	41.57	0.48	-0.38	39.17	0.48	0.14	44.12	0.48	-0.16	35.79	0.48	-0.24
11	41.94	0.52	-0.35	39.44	0.52	0.19	45.10	0.52	-0.08	36.99	0.52	0.10
12	42.57	0.57	-0.29	39.44	0.57	0.19	46.60	0.57	0.05	36.99	0.57	0.10
13	46.17	0.62	0.06	39.83	0.62	0.27	46.77	0.62	0.07	37.12	0.62	0.14
14	46.37	0.67	0.08	40.29	0.67	0.37	49.02	0.67	0.26	38.06	0.67	0.41
15	50.81	0.72	0.50	40.32	0.72	0.37	49.80	0.72	0.33	38.87	0.72	0.64
16	58.15	0.77	1.20	42.14	0.77	0.74	50.50	0.77	0.39	38.87	0.77	0.64
17	60.48	0.82	1.43	44.37	0.82	1.19	51.51	0.82	0.48	40.78	0.82	1.19
18	61.14	0.87	1.49	45.34	0.87	1.38	55.58	0.87	0.83	41.76	0.87	1.47
19	62.68	0.92	1.63	45.97	0.92	1.51	57.11	0.92	0.96	42.33	0.92	1.64
20	64.88	0.97	1.84	45.97	0.97	1.51	84.50	0.97	3.33	43.33	0.97	1.92

Tab. 6 - Dati delle variazioni percentuali dei dati pachimetrici ordinati in senso crescente. Per ogni gruppo di dati la tabella riporta, inoltre, il dato cumulato ed il suo valore standardizzato *z*.

dato pachimetrico OCT temporale/centrale. In particolare, in figura 5a) sono riportati i dati relativamente al gruppo da 500 µm, mentre in figura 5b) i dati relativamente al gruppo da 600 µm. Le immagini evidenziano che, per entrambi i campioni, tutti i dati di frequenza relativa cumulata si adattano bene alla retta di riferimento, confermando l'ipotesi di distribuzione normale

per la variazione percentuale del dato pachimetrico OCT temporale/centrale.

In figura 6 sono riportati i grafici di probabilità normale relativi alla variazione percentuale del dato pachimetrico OCT nasale/centrale.

In particolare, in figura 6a) sono riportati i dati relativamente al gruppo da 500 µm, mentre in figura 6b) i dati relativamente al gruppo da 600

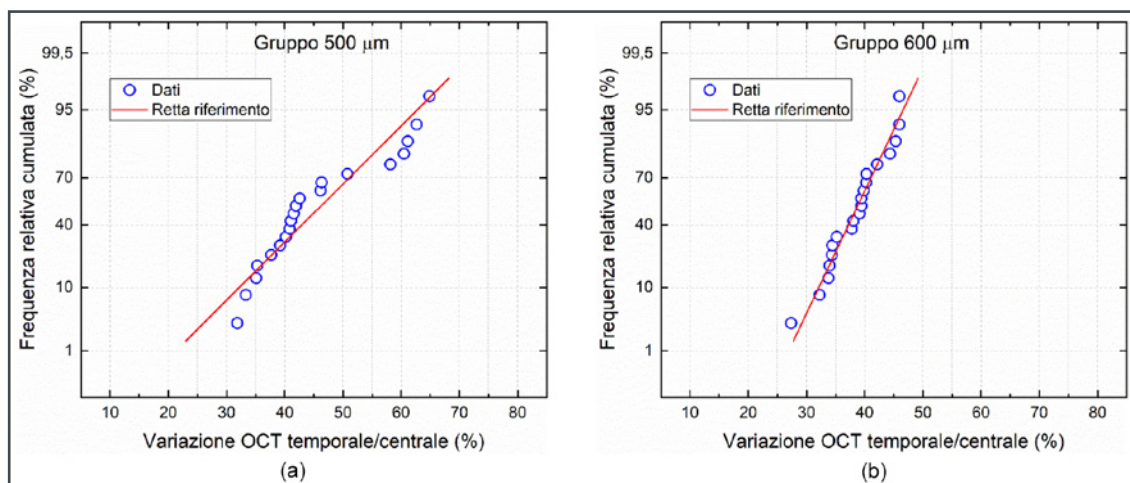


Fig. 5 - Andamento della probabilità normale della variazione percentuale tra il dato pachimetrico OCT temporale e centrale del gruppo di pazienti con dato pachimetrico a) da 500 µm e b) da 600 µm.

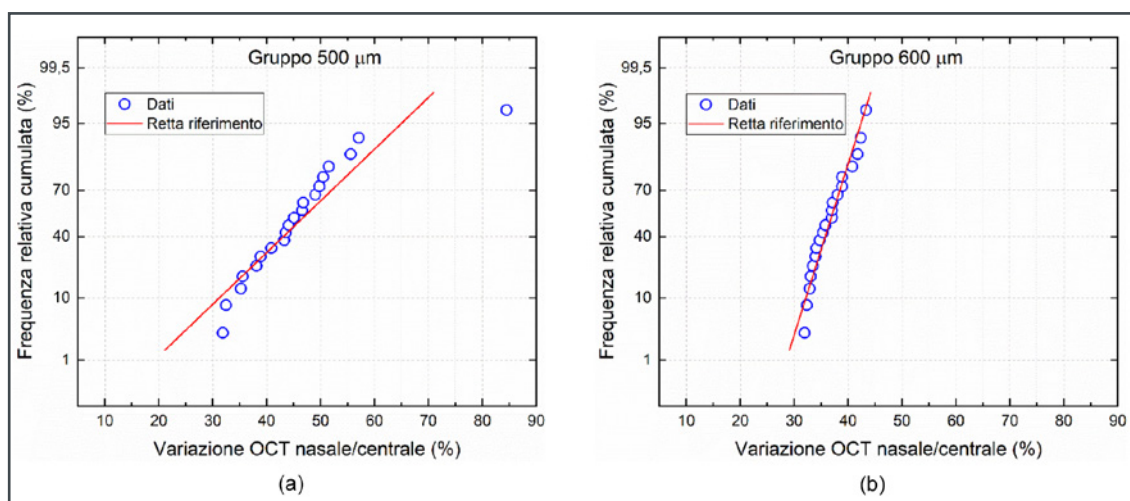


Fig. 6 - Andamento della probabilità normale della variazione percentuale tra il dato pachimetrico OCT nasale e centrale del gruppo di pazienti con dato pachimetrico a) da 500 µm e b) da 600 µm.

µm. In questo caso, le immagini evidenziano che, per il gruppo 600 µm, tutti i dati di frequenza relativa cumulata si adattano bene alla retta di riferimento, mentre per il gruppo 500 µm esiste un valore che, apparentemente, non appartiene al campione esaminato.

Per dare valenza statistica a tale assunzione è stato eseguito il test di Chauvenet sui dati misurati. In statistica, il criterio di Chauvenet fornisce un metodo per stabilire l'affidabilità di un dato rispetto agli altri osservati, cioè se il dato vada considerato come un outlier (termine utilizzato in statistica per definire, in un insieme

di osservazioni, un valore anomalo e aberrante, ossia un valore chiaramente distante dalle altre osservazioni disponibili).

Per un campione costituito da 20 elementi il criterio di Chauvenet raccomanda di non considerare appartenenti al campione tutti i dati che abbiano un valore del dato standardizzato $z \leq -2.24$ e $z \geq 2.24$. I dati di z , per ognuna delle misurazioni eseguite, sono riportati in tabella 6. I risultati confermano che il dato anomalo rappresentato in figura 2 effettivamente non appartiene al campione esaminato e, pertanto, è stato eliminato dal processo di analisi.

Per l'applicazione del t-Test si è partiti dall'ipotesi nulla secondo cui le medie delle due distribuzioni sono uguali. L'ipotesi alternativa, invece, è quella secondo cui le due medie sono differenti. Si è deciso di adottare come livello di significatività del test una probabilità $p=0.05$ (5%) che rappresenta una stima quantitativa della probabilità che le differenze osservate tra le due medie siano dovute al caso.

Per entrambi i dati investigati, i.e. variazione percentuale dei dati pachimetrici OCT temporale/centrale e nasale/centrale, il test ha fornito un valore $t=2.74$ e $t=3.48$, rispettivamente, che è maggiore rispetto al valore critico $t_{crit}=2.02$ fornito dalle tabelle del t-Test.

Pertanto, è possibile confutare l'ipotesi nulla e, di conseguenza, non è possibile affermare che i valori medi delle due distribuzioni sono paragonabili.

Considerazioni e conclusioni finali

Lontano dal voler trarre facili conclusioni, approntare tabelle di conversione o ricavare rapporti fissi tra tono oculare e pachimetria corneale, lo studio, pur se limitato ed iniziale, suggerisce alcune considerazioni.

- Lo spessore corneale centrale non dovrebbe essere misconosciuto nella determinazione del tono oculare;
- Lo spessore corneale differenziale centro-periferia, ancora non studiato, sembrerebbe importante nel determinare le proprietà elastiche flessionali della cornea alle forze esterne indurenti;

- La retta di regressione lineare tono-spessore finora proposta dovrebbe essere considerata non attendibile;
- La dipendenza tono-spessore dovuto allo spessore corneale integrato tra centro e periferia dovrebbe essere ulteriormente studiata, valutata ed eventualmente presa in considerazione rispetto al semplice valore pachimetrico centrale;
- L'aumento pachimetrico corneale riscontrato tra periferia e centro di oltre $200\mu\text{m}$ sembra un dato interessante, stabile e indipendentemente dallo spessore corneale in area pupillare;
- Le metodologie tonometriche no-contact si basano sul tempo corneale di carico e scarico (loading e unloading). Progettare un tonometro integrato ad un tomografo da camera anteriore, filmando con telecamera ultraveloce la dinamica di inflessione/deflessione della cupola corneale (tomografia dinamica), tenendo conto dei parametri strutturali complessivi della camera anteriore in 3D, aprirebbe la strada ad una nuova possibile valutazione on live del tono endoculare. I singoli parametri strutturali esaminati e presi in considerazione della cupola corneale, condivisi e ritenuti statisticamente validi da un data base statisticamente adeguato, magari suddiviso per età e razza, eventualmente tra loro integrati e correlati, permetterebbe di tracciare curve di attendibilità dentro le quali il dato tonometrico, così rilevato, troverebbe utili integrazioni e conferme [27].

REFERENCES

1. A. Lucente. *La tonometria e i tonometri. Oftalmologia Domani. N 2 Anno 2010.*
2. L. Ambrosio, P. A. Netti, and L. Nicolais. *Soft Tissue, Springer, New York, NY, USA, 2002.*
3. A. Luce. *Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an Ocular Response Analyzer. Journal of Cataract and Refractive Surgery, vol. 31, no. 1, pp. 156-162, 2005.*

4. Nery Garcia-Porta et al. Corneal Biomechanical Properties in Different Ocular Conditions and New Measurement Techniques. *ISRN Ophthalmology*, Vol. 2014 Article ID 724546.
5. D. Ortiz, D. Piñero, M. H. Shabayek, F. Arnalich-Montiel, and J. L. Alió. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 33, no. 8, pp. 1371–1375, 2007.
6. Grise-Dulac, A. Saad, O. Abitbol et al. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. *Journal of Glaucoma*, vol. 21, no. 7, pp. 486–489, 2012.
7. A. Lucente. Lo spessore corneale come indice di valutazione del tono oculare. *Bollettino di Oculistica* nel 2004.
8. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner J, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):714-20; discussion 829-30.
9. Bellezza AJ, Hart RT, Burgoyne CF. The optic nerve head as a biomechanical structure: initial finite element modeling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41:2991–3000.
10. J. Liu and C. J. Roberts. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 146–155, 2005.
11. A. Lucente. La tonometria biomeccanica. *Oftalmologia domani* - N. 1 - Anno 2015.
12. Goldmann H., Schmidt T.. Über Applanationstonometrie. *Ophthalmologica* 1957; 134:221-242.
13. Ehlers N., Hansen F.. Central corneal thickness in low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol (Kbh)* 1974; 52:740-6.
14. Ehlers N., Bramsen T., Sperling S. Applanation tonometry and central cornea thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975; 53:34-43.
15. Whitacre M.M., Stein R.A. Sources of error with use of Goldmann type tonometers. *Survey of Ophthalmol* 1993; 38 (1):1-30.
16. Whitacre M.M., Stein R.A., Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 592-6.
17. Nery Garcia-Porta et al. Corneal Biomechanical Properties in Different Ocular Conditions and New Measurement Techniques. *ISRN Ophthalmology*, Vol. 2014 Article ID 724546.
18. D. Ortiz, D. Piñero, M. H. Shabayek, F. Arnalich-Montiel, and J. L. Alió. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 33, no. 8, pp. 1371–1375, 2007.
19. Grise-Dulac, A. Saad, O. Abitbol et al. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. *Journal of Glaucoma*, vol. 21, no. 7, pp. 486–489, 2012.
20. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):714-20; discussion 829-30.
21. J. Liu and C. J. Roberts. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 31, no. 1, pp. 146–155, 2005.
22. Fabio Vilella. (Matr. 105784) Analisi agli elementi finiti della risposta meccanica della cornea umana al processo tonometrico. Tesi di Laurea, Corso di Laurea in Ingegneria Meccanica, Anno Accademico 2013/2014, Università della Calabria, Relatore Luigi Bruno su proposta dottor A. Lucente.
23. H. Wang, P. L., Prendiville, P. J., McDonnell, and W. V. Chang. An ultrasonic technique for the measurement of the elastic moduli of human cornea. *Journal of Biomechanics*, vol. 29, no. 12, pp. 1633–1636, 1996.
24. A. Elsheikh, D. Wang, M. Brown, P. Rama, M. Campanelli, and D. Pye. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Current Eye Research*, vol. 32, no. 1, pp. 11–19, 2007.
25. Marco Cavalieri - Andrea Cavalieri. Ponti - Analisi - Progettazione – Dimensionamento Quarta, novembre 2021. Dario Flaccovio Editore.
26. *Br J Ophthalmol*: first published as 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines on 21 October 2021. August 19, 20; 5th Edition.
27. Taye Mekonnen, Christian Zevallos-Delgado, Manmohan Singh, Salavat R. Aglyamov and Kirill V. Larin. Multifocal acoustic radiation force-based reverberant optical coherence elastography for evaluation of ocular globe biomechanical properties New imaging technique measures elasticity of multiple eye components simultaneously. *Journal of Biomedical Optics* 095001-1 September 2023 Vol. 28(9).



Ferdinando Carlo Sasso¹, Alessia Piacevole², Maria Ruocco², Giuseppina Tagliaferri²

¹ Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta

² UOC di Medicina Interna Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta



La retinopatia diabetica dal punto di vista del diabetologo

Abstract: Il diabete rappresenta la patologia endocrino-metabolica cronica più diffusa al mondo: secondo i più recenti dati epidemiologici circa 463 milioni di persone in tutto il mondo ne sono affette [1]. La retinopatia diabetica è tra le complicanze croniche più diffuse, rappresentando la principale causa di cecità tra gli adulti in età lavorativa. I principali fattori di rischio associati sia ad un esordio precoce che ad una progressione più rapida sono la durata del diabete, l'emoglobina glicata, la microalbuminuria e l'ipertensione [2]. La durata del diabete e la gravità dell'iperglicemia rappresentano i principali fattori su cui bisogna intervenire. Si raccomanda come obiettivo del controllo glicemico una HbA1c del 7% o inferiore [3]; infatti un controllo glicemico ottimizzato si è dimostrato efficace nel ridurre sia la retinopatia diabetica di nuova insorgenza sia la sua progressione [4,5]. Anche la gestione dei lipidi sierici può ridurre la progressione della retinopatia e la necessità di cure [6,7]. Il recente studio No Blind sottolinea come potenziali fattori di rischio indipendenti per la retinopatia diabetica siano il colesterolo HDL e i valori di albuminuria; in particolare i livelli di HDL colesterolo >60 mg/dL sono altamente correlati con la retinopatia diabetica proliferativa, non è stata osservata nessuna differenza tra la forma non proliferativa lieve e moderata, mentre è stato osservato un trend per quella severa [8]. Quindi mantenere un corretto controllo dei fattori di rischio e della patologia di base è essenziale per trovarsi di fronte ad una complicanza retinica in fase non avanzata e ciò fornisce maggiori strumenti per un più efficace trattamento.

Keywords: diabete, complicanze, retinopatia, cecità

Il diabete è una sindrome endocrino-metabolica cronica molto complessa, che comprende molteplici quadri clinici, diversi tra loro nell'origine, eziologia e patogenesi, ma accomunate dal fatto che i livelli di glucosio ematico sono elevati rispetto alla normale omeostasi glicemica [1]. Il termine utilizzato, dal greco antico διαβήτης, diabète, derivato a sua volta da διαβαίνω, diabàino, «passare attraverso», viene coniato per la prima volta dal medico greco Areteo di Cappadocia, nel 150 D.C. [2]. Il nome scelto fa riferimento a una delle caratteristiche principali della patologia: la poliuria, che si associa inoltre a polidipsia, polifagia e calo ponderale [1].

Il diabete, secondo le più recenti linee guida, può essere classificato nelle seguenti forme [3]:

1. *Diabete di tipo 1, causato dalla distruzione delle beta-cellule su base autoimmune che determina solitamente una carenza assoluta di insulina;*

2. *Diabete di tipo 2, che ha come cardine l'insulino-resistenza, sulla quale si sviluppa successivamente per una progressiva riduzione della secrezione insulinica;*
3. *Diabete mellito gestazionale, diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, causato da difetti funzionali analoghi al diabete mellito tipo 2 che generalmente tende a regredire dopo il parto;*
4. *Tipi specifici di diabete dovuti ad altre cause, come ad esempio forme causate da difetti genetici delle beta-cellule o dell'insulina; secondario a tossicità a farmaci e altre sostanze chimiche; associato ad endocrinopatie; legato a malattie del pancreas esocrino*

Il diabete mellito di tipo 2 rappresenta la forma di diabete più diffusa. Secondo i più recenti dati dell'IDF (International Diabetes Federation), circa 463 milioni di persone in tutto il mondo, di età compresa tra i 20 e i 79 anni ne sono affette, e circa 1,6 milioni di decessi sono attribuiti direttamente al diabete ogni anno; si stima inoltre che un ulteriore 1,2 milioni di bambini e adolescenti (di età compresa tra 0 e 19 anni) abbia il diabete di tipo 1. Sia il numero di casi sia la prevalenza sono aumentati costantemente negli ultimi decenni, e tenderanno ancora ad aumentare, con una stima di circa 642 milioni di affetti nel 2035 [4].

Nel nostro paese il diabete mellito di tipo 2 rappresenta circa il 90% dei casi [5]: secondo i dati dell'ultimo rapporto ARNO del 2019 circa 5 milioni di persone in Italia sono affette da diabete, pari ad 1 caso ogni 12 residenti, con una prevalenza nel suo complesso (tra casi noti e non diagnosticati) intorno all'8,5%. Il numero degli individui affetti salirà probabilmente a 7 milioni solo in Italia fra 15-20 anni. I dati epidemiologici italiani inoltre suggeriscono circa 250.000 nuove diagnosi di diabete tipo 2 e circa 25.000 nuove diagnosi di diabete tipo 1 ogni anno [6].

Il diabete tipo 1 si manifesta, tipicamente, in età precoce, infanzia o adolescenza. Tuttavia, non di rado, è possibile un esordio di questa forma anche in età adulta. La patogenesi è legata alla presenza di una predisposizione genetica sulla quale agiscono diversi fattori ambientali. La predisposizione genetica è dovuta a polimorfismi del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC-II), ed in particolare il 95% dei soggetti affetti esprimono gli alleli HLA-DR3 e/o HLA-DR4 [7,8]. Altri polimorfismi coinvolti riguardano il promotore del gene dell'insulina [9] e il gene CTLA-4 [10]. I fattori ambientali principalmente implicati nella slatentizzazione del diabete tipo 1 sono le infezioni virali (coxsackie virus B [11], virus della Rosolia [12] ed enterovirus [13]) ed esposizione alle proteine del latte vaccino [14]. Nei soggetti geneticamente predisposti, l'esposizione a fattori ambientali innesca l'attivazione anomala del sistema immunitario, con la conseguente formazione di linfociti T autoreattivi ed auto-anticorpi (in particolare anti insulina -IAA e anti cellule insulari-ICA), con una progressiva distruzione delle cellule- β e deficit insulinico [15]. Quando il 90% delle cellule è distrutto si verifica l'esordio clinico del diabete mellito con l'iperglicemia.

Il diabete tipo 2 presenta un esordio tipico in età adulta ed una patogenesi multifattoriale. I principali fattori responsabili della patogenesi della malattia sono di natura genetica, ambientale e inerenti lo stile di vita [16]. Un ruolo importante è esercitato dall'eccesso di peso corporeo, una delle cause principali di insulino-resistenza, che influisce negativamente anche sulla secrezione dell'ormone. La resistenza all'insulina viene inizialmente compensata dall'aumentata produzione della stessa che può essere tale da non determinare un diabete mellito conclamato, ma una condizione che si colloca

a metà strada tra la normalità e il diabete vero e proprio, definita come condizione di pre-diabete. Con il passare del tempo, questa iperattività rischia di esaurire la beta cellula, indebolendo le sue capacità di secernere l'ormone, con conseguente esaurimento funzionale e comparsa di diabete mellito conclamato [17].

Tutte le diverse forme di diabete si caratterizzano soprattutto per le loro complicanze croniche, che non devono essere mai sottovalutate, in quanto altamente disabilitanti e spesso fatali. Il diabete è infatti la principale causa di cecità, di insufficienza renale con necessità di dialisi, di amputazione non traumatica di un arto, e una delle principali cause di infarto del miocardio e ictus cerebrale. In alcuni casi le complicanze sono clinicamente presenti già al momento della diagnosi del diabete tipo-2 per il fatto che la stessa è posta mediamente con un ritardo di 5-10 anni rispetto al reale inizio dell'iperglicemia [17]. Tali complicanze possono essere distinte in complicanze macroangiopatiche e microangiopatiche [18].

Le principali complicanze macroangiopatiche comprendono coronaropatie, tra cui infarto acuto del miocardio, malattie cerebrovascolari e l'arteriopatia obliterante agli arti inferiori, causate dalla presenza di alterazioni delle arterie di tipo aterosclerotico, con conseguente formazione di placche stenose, sulle quali possono formarsi trombi che causano occlusione vasale.

Le complicanze microangiopatiche sono associate all'alterazione dei vasi capillari, e colpiscono principalmente la retina, il rene e i nervi periferici [18]. La fisiopatologia del danno vascolare è complessa e prevede l'interazione tra numerosi fattori: il più importante è l'iperglicemia, che riduce la capacità dell'endotelio di produrre ossido nitrico (NO), secondaria a un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), compromettendo in tal modo l'efficienza intrinseca del vaso di dilatarsi, per aumento dei fattori che favoriscono la vasocostrizione, l'aggregazione piastrinica e l'infiammazione vascolare [19]. I ROS non sono solo gli effettori finali, ma anche quelli iniziali di vie intracellulari che vengono attivate in presenza di iperglicemia: attivazione della via dei polioli; la formazione di prodotti avanzati di glicazione; la sintesi de novo di diacil-glicerolo e la conseguente attivazione della protein chinasi C; l'attivazione della via delle esosamine. Tutti processi alla base del danno che poi porta allo sviluppo delle complicanze [20].

La retinopatia diabetica rappresenta una delle complicanze più diffuse.

Studi epidemiologici in diverse aree geografiche concordano nel riconoscere la retinopatia diabetica come la principale causa di cecità tra gli adulti in età lavorativa, in Italia così come in molti altri paesi industrializzati. I dati epidemiologici mostrano che almeno il 30% della popolazione diabetica soffre di retinopatia, con un'ampia eterogeneità regionale [21].

La fisiopatologia del danno oculare è legata ad alterazioni dei capillari retinici dovute alla degenerazione delle cellule endoteliali e dei periciti, che hanno come conseguenza la comparsa di fenomeni ischemici e la formazione di microaneurismi. Nelle fasi più avanzate della malattia, si può verificare una proliferazione patologica di vasi retinici dovuta alla sovraregolazione dei mediatori proangiogenici, in particolare del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). Sulla base delle manifestazioni vascolari possono riconoscersi due forme di retinopatia diabetica: non proliferativa (NPDR) e proliferativa (PDR) [22]. Ci sono, tuttavia, evidenze a supporto della presenza di alterazioni neuronali, sia strutturali che funzionali, che corrono in parallelo alle alterazioni vascolari. Anomalie quali una alterata sensibilità al contrasto, difficoltà di adattamento al buio e atipicità all'elettroretinografia

(ERG) multifocale sono state segnalate prima dell'inizio della retinopatia diabetica o associate alla retinopatia diabetica lieve [23].

Per tale motivo molti studi definiscono la retinopatia diabetica una malattia neurovascolare piuttosto che una pura malattia microvascolare [24]. Le anomalie microvascolari della retina che si verificano in corso di malattia sono molteplici. Le prime manifestazioni sono rappresentate dai microaneurismi (MA) puntiformi che appaiono come piccoli punti rossi a margini acuti. Possiamo inoltre osservare emorragie retiniche e anomalie microvascolari intraretinali (IRMA), segmenti vascolari tortuosi e dilatati. Infine, possono essere riscontrati essudati duri ed essudati cotonosi. I primi, composti principalmente da lipidi, appaiono come macchie bianco-giallastre a margini ben definiti, i secondi invece si caratterizzano come aree ischemiche rotonde o ovali a margini mal definiti [25].

La retinopatia non proliferativa viene classificata in lieve, moderata e severa o preproliferativa, mentre quella proliferativa viene distinta in proliferativa a basso ed alto rischio (ETDRS grading) [26]. La forma lieve è caratterizzata dalla presenza di rari microaneurismi ed emorragie; quella moderata da incremento di tali microaneurismi associati ad essudati cotonosi. Lo stadio non proliferante grave è caratterizzato dalla coesistenza di numerosi microaneurismi, essudati cotonosi, emorragie retiniche profonde, anomalie del calibro venoso ed IRMA. Tali segni oftalmoscopici sono espressione indiretta di fenomeni di danno anatomo-funzionale della parete vasale e di fenomeni di occlusione dei capillari retinici, con conseguente ridotta perfusione di aree retiniche più o meno estese (aree ischemiche). Tali aree di ipoperfusione provocano la liberazione di sostanze angiogeniche, la più importante delle quali è il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), responsabile delle proliferazioni di neovasi [27]. L'identificazione della retinopatia non proliferante grave è importante in quanto essa evolve in retinopatia proliferante in circa la metà dei casi entro 12 mesi. La retinopatia proliferativa è caratterizzata dallo sviluppo di ciuffi di capillari neoformati (neovasi o neovascolarizzazioni), che rappresentano un tentativo di sopperire alla ridotta perfusione retinica. I neovasi presentano una parete costituita da solo endotelio e, pertanto, sono molto fragili e sanguinano facilmente, causando emorragie all'interfaccia retina-vitreo ed emovitreo [28].

I principali fattori di rischio associati sia ad un esordio precoce che ad una progressione più rapida della malattia sono la durata del diabete, l'elevata emoglobina glicata (HbA1c), la microalbuminuria e l'ipertensione [29]. È proprio nel controllo dei fattori di rischio e della patologia diabetica di base che ha un ruolo fondamentale l'internista diabetologo. Tra i vari fattori di rischio la durata del diabete e la gravità dell'iperglicemia rappresentano i principali fattori su cui bisogna intervenire per frenare lo sviluppo della retinopatia. Dopo 5 anni, si stima che circa il 25% dei pazienti diabetici possa sviluppare retinopatia. Dopo 10 anni, quasi il 60% presenta retinopatia e dopo 15 anni la percentuale sale all'80% [24,30]. È inoltre stato osservato che una durata del DMT2 >10 anni determina un rischio di sviluppare la RD 2.7 volte maggiore rispetto a soggetti affetti da DMT2 con una durata di malattia ≤10 anni, il cui rischio è circa 0.6 volte più elevato ($p<0.001$). Il controllo glicemico rappresenta quindi il principale fattore di rischio modificabile associato allo sviluppo della retinopatia diabetica, come dimostrato da diversi studi clinici e studi epidemiologici [31,32].

Si raccomanda come obiettivo del controllo glicemico una HbA1c del 7% o inferiore nella maggior parte dei pazienti, mentre in pazienti selezionati potrebbe esserci qualche beneficio nel fissare un target inferiore del 6,5% [33]. In particolare, un controllo glicemico ottimizzato si è dimostrato effica-

ce nel ridurre sia la retinopatia diabetica di nuova insorgenza sia la sua progressione, sebbene non prevenga da un severo danno visivo [34,35]. La gestione intensiva dell'ipertensione può rallentare la progressione della retinopatia, ma i dati rimangono non ancora soddisfacenti [36,37]. Invece studi su grandi popolazioni hanno suggerito che la gestione dei lipidi sierici può ridurre la progressione della retinopatia e la necessità di cure [38-39]. Importanti sono infatti i dati emersi dallo studio No Blind, il quale sottolinea come potenziali fattori di rischio indipendenti per la retinopatia diabetica siano il colesterolo HDL e i valori di albuminuria, con risultati statisticamente significativi.

In particolare, è stato osservato che livelli di HDL colesterolo >60 mg/dL sono altamente correlati con la retinopatia diabetica proliferativa ($p < 0.001$), non è stata osservata nessuna differenza tra la forma non proliferativa lieve e moderata, mentre è stato osservato un trend per quella severa. Non è stata trovata nessuna correlazione con l'edema maculare. [40] Un ulteriore studio ha mostrato che in pazienti con DM2 ad alto rischio con bassi livelli di colesterolo LDL, valori basali di HDL più alti erano predittivi di un più alto rischio cardiovascolare, in contrasto rispetto ai pazienti che possedevano valori intermedi di colesterolo LDL [41].

I dati che emergono dalla letteratura mostrano quanto importante sia la sinergia tra l'internista diabetologo e l'oculista: mantenere un corretto controllo dei fattori di rischio e della patologia di base permette di diagnosticare precocemente una retinopatia diabetica in fase non avanzata e ciò aumenta la possibilità di un più efficace trattamento.

REFERENCES

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 137-49.. *Ophthalmologica*. 2010;224 Suppl 1:16-24. doi: 10.1159/000315152. Epub 2010 Aug 18.
2. Mein CA, Esposito L, Dunn MG, Johnson GC, Timms AE, Goy JV, Smith AN, Sebag-Montefiore L, Merriman ME, Wilson AJ, et al A search for type 1 diabetes susceptibility genes in family from the United Kingdom. *Nature Genetics* 1998. 19 297-300 (10.1038/991).
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):520-6.
4. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2011; 343: d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
5. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898. doi: 10.1136/bmj.d6898.
6. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003;138(7):587-92.
7. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(3):910-8.
8. Sasso FC, Pafundi PC, Gelso A, Bono V, Costagliola C, Marfella R, Sardù C, Rinaldi L, Galiero R, Acierno C, de Sio C, Caturano A, Salvatore T, Adinolfi LE; NO BLIND Study Group.
9. Mein CA, Esposito L, Dunn MG, Johnson GC, Timms AE, Goy JV, Smith AN, Sebag-Montefiore L, Merriman ME, Wilson AJ, et al A search for type 1 diabetes susceptibility genes in family from the United Kingdom. *Nature Genetics* 1998. 19 297-300 (10.1038/991)
10. Anjos S, Polychronakos C. Mechanisms of genetic susceptibility to type 1 diabetes: beyond HLA. *Molecular Genetics and Metabolism* 2004. 81 187-195. (10.1016/j.ymgme.2003.11.010)

11. Hober D, Alidjinou EK. Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes: queries and answers. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2013. 26 263–269. (10.1097/QCO.0b013e3283608300)
12. Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978. 1 57 (10.1016/S0140-6736(78)90001-6)
13. Hober D, Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nature Reviews Endocrinology* 2010. 6 279–289.
14. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Ylönen K, Räsänen L, Aro A, Knip M, Tuomilehto J, Akerblom HK. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia* 1994. 37 381.
15. Paschou SA, Petsiou A, Chatzigianni K, Tsatsoulis A, Papadopoulos GK. Type 1 diabetes as an autoimmune disease: the evidence. *Diabetologia* 2014. 57 1500–1501. (10.1007/s00125-014-3229-5)
16. Giugliano D, Colao A, Riccardi G. "Endocrinologia e malattie del metabolismo." Idelson-Gnocchi, 2018. 14
17. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-42
18. Rugarli C, Cappio F, Cappelli G. *Medicina Interna Sistemica*. 2010; 11:1518
19. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part 1. *Circulation* 2003; 108: 1527-32
20. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res* 2016; 118: 1808-29
21. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Lo studio epidemiologico del Wisconsin sulla prevalenza della retinopatia diabetica II e sul rischio di retinopatia diabetica quando l'età alla diagnosi è inferiore a 30 anni. *Arco Oftalmolo.* 1984;
22. Hammes HP, Feng Y, Pfister F, Brownlee M. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes*. 2011 Jan;60(1):9-16. doi: 10.2337/db10-0454.
23. Kleinman ME, Baffi JZ, Ambati J. The multifactorial nature of retinal vascular disease. *Ophthalmologica*. 2010;224 Suppl 1:16-24. doi: 10.1159/000315152. Epub 2010 Aug 18.
24. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012 Mar 29;366(13):1227-39. doi: 10.1056/NEJMra1005073.
25. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981 Jul;21(1 Pt 2):1-226.
26. Heng LZ, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, Hykin PG. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med*. 2013 Jun;30(6):640-50. doi: 10.1111/dme.12089.
27. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994 Dec 1;331(22):1480-7.
28. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, Arrigg PG, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Ferris FL 3rd, Gupta SK, Haller JA, Lazarus HS, Qin H. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina*. 2010 Oct;30(9):1488-95. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181e7974f.
29. Mein CA, Esposito L, Dunn MG, Johnson GC, Timms AE, Goy JV, Smith AN, Sebag-Montefiore L, Merriman ME, Wilson AJ, et al. A search for type 1 diabetes susceptibility genes in family from the United Kingdom. *Nature Genetics* 1998. 19 297–300 (10.1038/991)
30. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):520-6.
31. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102(4):647-61.
32. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342(6):381-9.
33. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Frier BM. Does severe hypoglycaemia influence microvascular complications in Type 1 diabetes? An analysis of the Diabetes Control and Complications Trial database. *Diabet Med* 2012;29(9):1195-8.
34. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2011; 343: d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.

35. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898. doi: 10.1136/bmj.d6898.
36. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
37. Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
38. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003;138(7):587-92.
39. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(3):910-8.
40. Sasso FC, Pafundi PC, Gelso A, Bono V, Costagliola C, Marfella R, Sardù C, Rinaldi L, Galiero R, Acierno C, de Sio C, Caturano A, Salvatore T, Adinolfi LE; NO BLIND Study Group.
41. Sharif Shahnam, van der Graaf Yolanda, Nathoe Hendrik M, de Valk Harold W, Visseren Frank LJ, Westerink Jan. HDL cholesterol as a residual risk factor for vascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(8):1424–30.