



Amedeo Lucente

Oculista Libero Professionista

Patologie dell'interfaccia vitreo-retinica: case series

Abstract: La Membrana Limitante Interna ILM, le sue trasformazioni patologiche verso membrane epiretينية e l'utilizzo di indometacina collirio per rallentare e/o arrestare le sue evoluzioni trattive sono oggetto di questo studio. La ILM è una struttura acellulare molto sottile e trasparente, aderente alla superficie interna della retina. Svolge un ruolo importante nelle prime fasi dello sviluppo embrionale; tuttavia, la sua funzione negli adulti non è ancora pienamente compresa. L'infiammazione è sempre presente nelle evoluzioni patologiche retiniche. Studiare la possibilità di modulare le influenze dell'infiammazione nella formazione di membrane epiretينية e le alterazioni che si possono instaurare nel rapporto della ialoide con la membrana limitante interna retinica è di fondamentale importanza per migliorare le nostre conoscenze in questo ampio campo di patologie per tanti versi ancora non ben compreso.

Keywords and abbreviations: AFM Atomic Force Microscopy, ASA Acido Acetilsalicilico, BDES Beaver Dam Eye Study, BRVO Retinal Vein Occlusion, BM Basement Membrane, BMES Blue Mountains Eye Study, CME Cystoid Macular Edema, CRVO Central Retinal Vein Occlusion, DME Diabetic Macular Edema, EIFLs Ectopic Inner Foveal Layers, EMR Epiretinal Membrane, ILM Internal Membrane Limiting, IMH Idiopathic Macular Hole, INL Inner Nuclear Layer, IPL Inner Plexiform Layer, MB Basement Membrane, MGCs Muller Glial Cells, NSAIDs Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs, OLM Outer Limiting Membrane, PAS Periodic acid- Schiff, PVD Posterior Vitreous Detachment, TEM Transmission Electron Microscopy, TMH Traumatic Macular Hole.

Brevi note di istologia

Le due membrane retiniche di pertinenza e origine gliare, la membrana limitante interna ILM Internal Membrane Limiting, e la membrana limitante esterna OLM Outer Limiting Membrane, apparentemente non significative dal punto di vista funzionale, risultano in recenti studi e ricerche sempre più determinanti e sensibili biomarkers per monitorare molte patologie al polo posteriore [1].

La ILM in particolare risulta coinvolta in tutta una serie di alterazioni dell'interfaccia vitreo-retinica che possono determinare aumento di spessore retinico entro le arcate vascolari, deformazione del profilo alle scansioni B-Scan

dell'OCT, scomparsa della depressione foveolare e possibilità di evoluzione verso un foro maculare lamellare e/o di un foro a tutto spessore se le forze trazionali sono prevalentemente tangenziali, o verso deformazioni retiniche di tipo cupoliforme se le forze trattive prevalenti agiscono in senso antero-posteriore, verso la camera vitrea.

Tutte queste condizioni patologiche portano a riduzione della funzione visiva che si riscontra soggettivamente per lontano e per vicino, non sempre correlata alla gravità delle alterazioni morfologiche retiniche riscontrate: non esiste in pratica una corrispondenza univoca tra la patologia della struttura retinica strumentalmente

rilevata e le capacità funzionali soggettive rilevabili.

Anche la comparsa di metamorfopsie soggettive, evidenziabili al test di Amsler, possono avere una risposta non sempre prevedibile, non necessariamente proporzionata all'entità dell'alterazione tomografica.

La ILM è una struttura acellulare molto sottile e trasparente, aderente alla superficie interna della retina. Svolge un ruolo importante nelle prime fasi dello sviluppo embrionale; tuttavia la sua funzione negli adulti non è ancora pienamente compresa [2].

È una struttura istologica PAS positiva (Periodic Acid- Schiff), con uno spessore medio di 1-2 µm. Secondo misurazioni effettuate con la microscopia a forza atomica AFM Atomic Force Microscopy, come riportato da *J. Candiello et al.*, il suo spessore varia da 100nm/0,1µm in area foveale a 3µm circa in area parafoveale (1nm=0.001µm; nm=nanometro; µm=micron) [3,4].

La ILM deriva dalle terminazioni delle membrane basali delle cellule di Müller. Tali propaggini citoplasmatiche si combinano con pacchetti di fibrille di collagene della ialoide vitreale insieme alle terminazioni degli astrociti retinici [3,5]. Tutte queste componenti di origine cellulare sono immerse in una matrice extracellulare di connessione, definita da *S. Heegaard et al.* "regione di confine vitreoretinica" [3,6].

Fu Maximilian Salzmann oftalmologo austriaco a dare a questa struttura il nome di membrana limitante interna per la sua similitudine con le altre membrane basali Basement Membrane BM [3,7→9].

Nel bulbo oculare incontriamo sei BM del tutto simili:

a) *BM della capsula del cristallino, la più spessa dell'organismo;*

b) *BM della ialoide Vitreale;*

c) *BM della cornea;*

d) *BM della MLI;*

e) *BM dell'epitelio pigmentato retinico;*

f) *BM della membrana di Bruch.*

Sempre *S. Heegaard et al.* hanno descritto che la ILM umana aumenta notevolmente di spessore durante i primi mesi/anni di vita nelle regioni equatoriali e in macula; in seguito, dal secondo decennio, resta pressoché stabile, invariata negli anni successivi [8].

Negli occhi umani adulti è più spessa nella regione maculare extrafoveale [3,6].

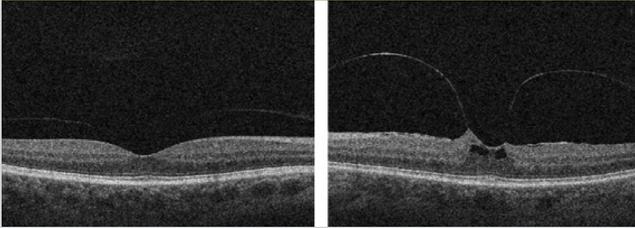
Tutte le proteine che compongono la ILM sono molecole multidominio, polimerizzate (laminine, collagene tipo IV), cross-linkate (tipo collagene IV), o che si legano tra loro (laminina, agrina, nidogeno/entactina, perlecan, collagene tipo IV) [3].

Delle circa 20 proteine identificate nella ILM predominano la fibronectina, il collagene tipo IV, la laminina 521, il perlecano, l'agrina e il collagene XVIII [3,9]. Nei soggetti anziani prevalgono, in special modo, fibronectina, collagene IV, agrina e laminina. In particolare si è visto che la fibronectina è una proteina sovraespressa nella ILM dei pazienti diabetici. Recenti studi hanno dimostrato che quest'ultima proteina, per la sua abbondanza nella ILM dei pazienti anziani e diabetici, insieme al collagene, rappresenta il bersaglio principale dei coloranti vitali utilizzati nella chirurgia vitreoretinica [10,11].

La ILM, le sue trasformazioni patologiche verso un ispessimento che può esitare in membrane epiretinarie, e l'eventuale utilizzo di indometacina collirio per rallentare e/o arrestare i processi infiammatori sempre presenti e concausali nelle patologie retiniche in generale, e nelle alterazioni trattive in particolare, sono l'oggetto di questo studio.

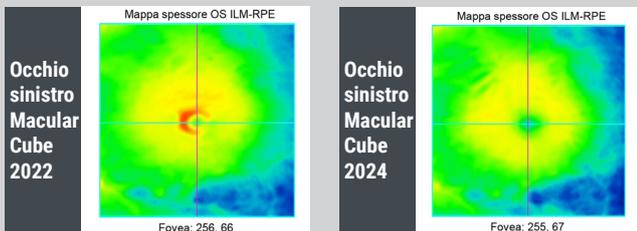
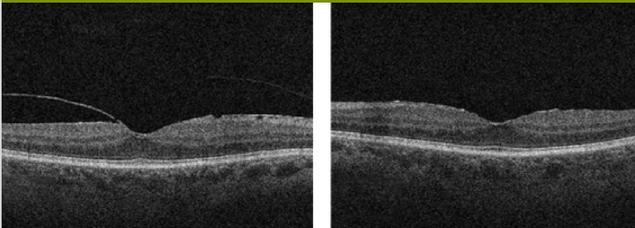
Occhio Destro - Occhio Sinistro

12/05/2022



Occhio Destro - Occhio Sinistro

13/03/2024



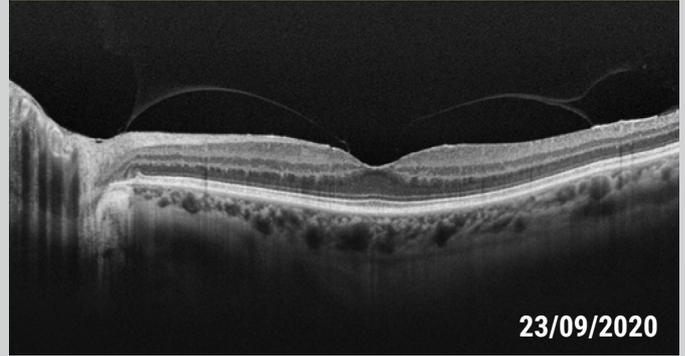
Paziente LG

Donna, nata il 31/01/1952.

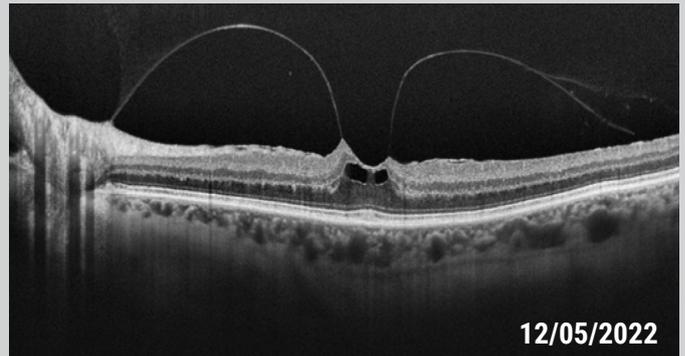
Le line B Scan HD 1(100x) 12mm mettono in evidenza la formazione di una membrana epiretinica nell'occhio sinistro.

- In data 23/09/2020 è visibile un distacco del vitreo incompleto con ancoraggi retinici sul clivus foveale a distanza di alcuni millimetri dall'area foveale simmetrici, senza trazioni retiniche. Il visus è di 8/10 in OO per la presenza di iniziali opacità della lente.
- In data 12/05/2022, negli stessi punti dove due anni prima insistevano sulla epiretina tenui e non pericolose aderenze della ialoide vitreale, si osserva la formazione di trazioni vitreali manifeste. Al Macular Cube 512x128 nel millimetro centrale i volumi erano in OD di 285 μ m e in OS di 373 μ m. In questa fase si formano delle cavità intraretiniche in sede foveale e la parziale perdita del pit foveolare. Il visus in OS diminuisce a 7/10 in OS; il test di amsler resta, come nel primo controllo, inalterato.
- In data 19/01/2023 le cisti intraretiniche sono scomparse completamente; permane a tratti iperriflettività della ILM senza alcuna trazione.
- In data 19/09/2023 le cisti intraretiniche sono scomparse completamente; permane a tratti iperriflettività della ILM senza alcuna trazione.
- In data 13/03/2024, a distanza di 22 mesi dall'inizio del processo trattativo, il profilo retinico in OS ritorna pressoché normale, pur permanendo una iperriflettività discontinua della ILM, con ripresa del visus iniziale. In OD si riscontra un'iniziale trazione in area foveale e ispessimento della ILM v/s membrana epiretinica senza sintomatologia soggettiva riferita e senza diminuzione funzionale del visus. Le opacità della lente restano invariate in OO.

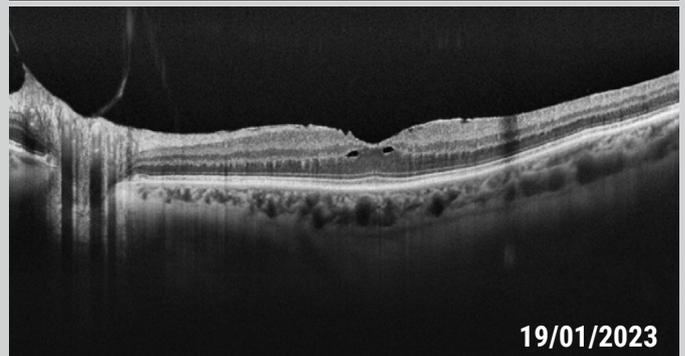
Occhio Sinistro



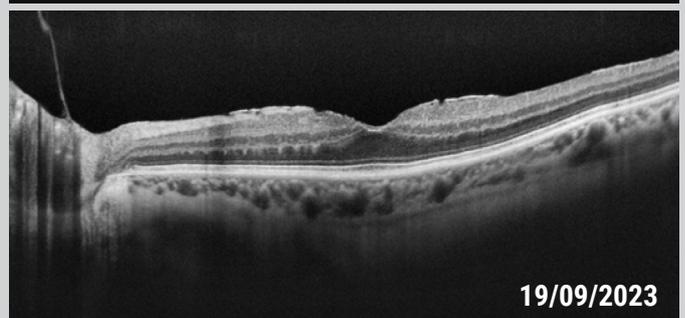
23/09/2020



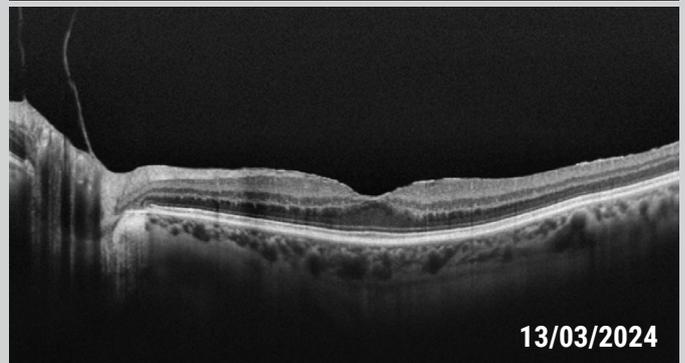
12/05/2022



19/01/2023



19/09/2023



13/03/2024

Aspetti fisiopatologici della ILM

Il peeling della ILM è un'efficace procedura chirurgica da tempo adottata nella chirurgia del foro maculare idiopatico Idiopathic Macular Hole IMH [12,13,14], nell'edema maculare diabetico diffuso Diabetic Macular Edema DME [15,18], nell'edema maculare in corso di occlusione della vena centrale della retina Central Retinal Vein Occlusion CRVO [14], nell'occlusione venosa di branca Branch Retinal Vein Occlusion BRVO [17], così come nei casi di persistente edema cistoide dopo chirurgia della cataratta Cystoid Macular Edema CME o per uveiti croniche ricidivanti [18].

Numerosi studi rilevano un ruolo attivo della ILM nel decorso di queste differenti patologie al polo posteriore.

Tra queste patologie, le trazioni vitreo-maculari e l'edema intraretinico sono sicuramente legate all'ispessimento di questa struttura [18].

Tranne nei casi di CRVO, nelle ILM studiate con TEM Transmission Electron Microscopy in corso di DME, di CME e in occhi con foro maculare traumatico TMH Traumatic Macular Hole si sono trovati elementi cellulari commisti ad abbondante componente amorfa [19]. La presenza di membrane epiretينية senza cellule nelle maculopatie da CRVO potrebbe essere dovuta alle sequelle dell'ischemia acuta degli strati retinici. Il reperto di ILM ispessite con elevata cellularità in corso di diabete, al contrario, troverebbe possibile correlazione con la cronica attivazione delle MGCs Müller Glial Cells [19,20].

Con l'aumento dell'età, oltre ad un lento aumento di spessore, la ILM diventa anche più rigida [4]. È probabile che il progressivo cambiamento nella composizione proteica, con più elevati contenuti di collagene IV e diminuzione di lamina, possa essere responsabile dell'aumento di spessore e rigidità della ILM [4].

Ulteriore prova del cambiamento istochimico

della ILM con l'età è l'evidenza, nelle fasi fetali, di una struttura strettamente trilaminare, simile ad altre BM, con uno spessore di circa 100 nm [4,21]. Con il tempo questa struttura diventa più amorfa; si sviluppano, sul lato retinico, evidenti e pronunciate rientranze [4,21].

Inoltre, l'aumento di spessore, propria negli esseri umani longevi, non è presente in altri primati con minore speranza di vita [19]. Tutte le BM aumentano di spessore in corso di diabete cronico. Questo vale anche per la ILM nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 [4].

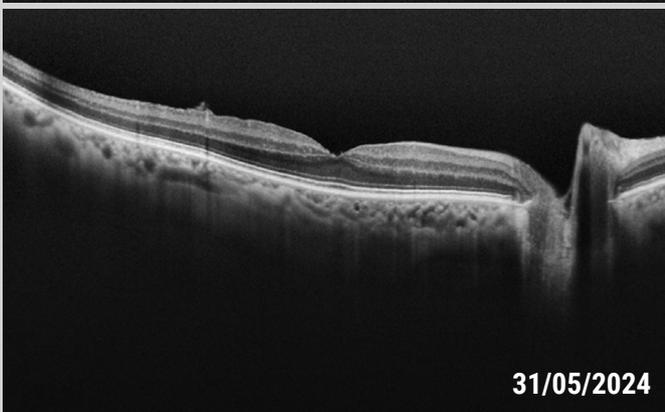
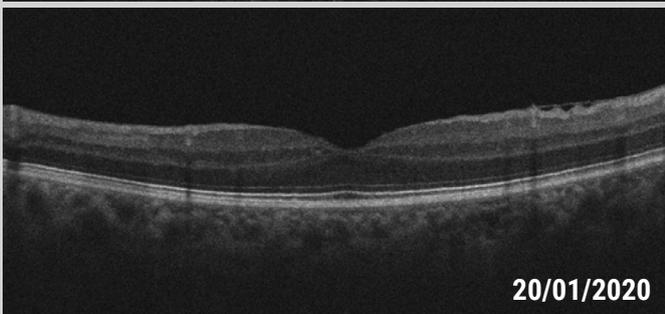
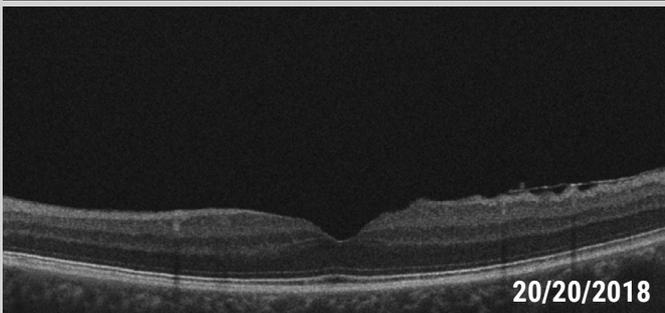
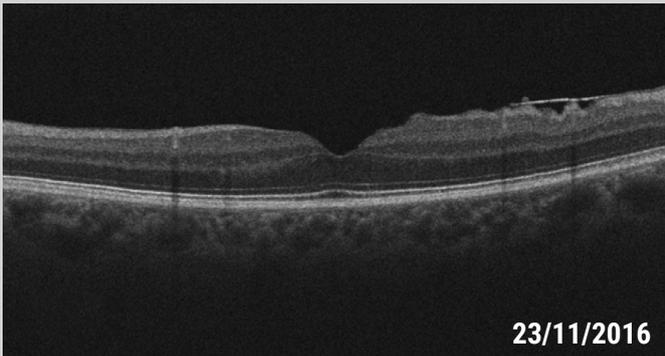
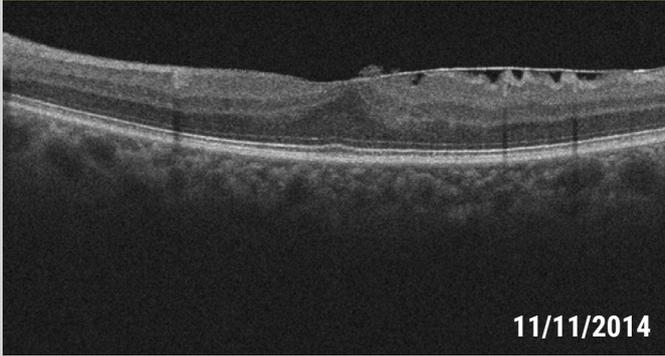
Come questo dato istologico possa predisporre o agevolare le alterazioni vascolari retiniche nel diabete non è ancora stabilito [23]. D'altra parte, la proliferazione cellulare sull'interfaccia vitreoretinica gioca un ruolo importante nella progressione della retinopatia diabetica proliferativa, in diverse Vitreo-Retinopathy PVR e nella formazione di pucker maculare [24→26]. In condizioni normali la superficie vitreale è priva di cellule [27].

Il termine membrane epiretينية venne attribuito nel 1972 da RY Foos a quelle proliferazioni che superavano il limite della ILM.

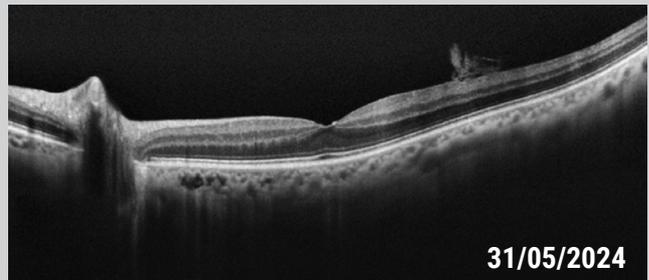
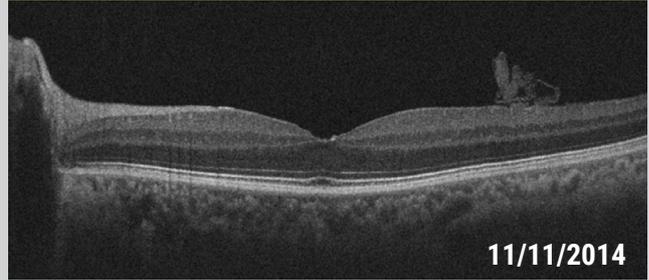
Questo ricercatore individuò e descrisse la migrazione cellulare dalla retina attraverso la ILM [4,8]. Questo meccanismo fisiopatologico è presente nella retinopatia diabetica proliferante dove si evidenzia la migrazione e neoformazione di cellule endoteliali dei vasi retinici e nella PVR, in cui le giunzioni serrate tra le cellule dell'epitelio pigmentato contrastano la proliferazione verso gli strati retinici interni [26].

Nel pucker maculare, invece, patologia dove è più frequente la presenza di membrane, la proliferazione è secondaria ad un distacco del vitreo posteriore anomalo con vitreoschisi [28→30]. Le membrane che formano il pucker, adeso alla corteccia vitreale posteriore attaccata alla retina, incorporano ialociti. La migrazione di

Occhio Destro

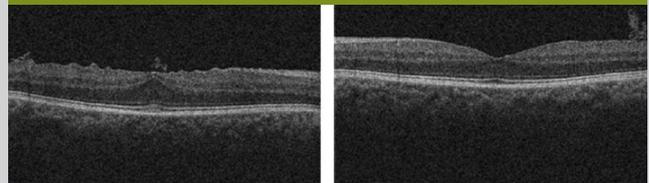


Occhio Sinistro



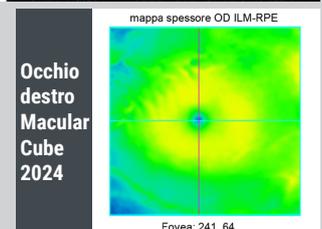
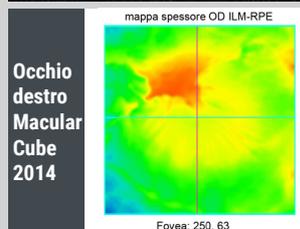
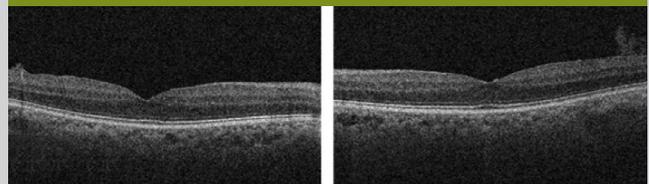
Occhio Destro - Occhio Sinistro

11/11/2014



Occhio Destro - Occhio Sinistro

31/05/2024



Paziente MF

Uomo, nato il 14/07/1946.

- In data 11/11/2014 a2014 all'esame HD 5 Line Raster era presente una membrana epiretinica nell'occhio destro con trazioni retiniche e scomparsa del pit foveale. Al Macular Cube 512x128 lo spessore centrale medio era di 328 μ m in OD e di 314 μ m in OS.
- Nel 2016 la membrana si riduceva in OD con ricomparsa della depressione foveale.
- Da/ 2018 al/ 2020 in OD la membrana continuava a ridursi.
- Nel 2024, dopo 10 anni di follow-up, la membrana in OD non è più visibile. In OS l'accumulo vitreale con minima proliferazione dell'interfaccia vitreo-retinica si modifica riducendosi.
- In data 31/05/2024, In data 31/05/2024, dopo circa 10 anni di controlli, lo spessore centrale medio era diminuito a 306 μ m in OD e 304 μ m in OS.

monociti dai vasi retinici e di cellule gliali retiniche favoriscono il consolidamento di tali neomembrane; i fenomeni di trazione e contrazione sono tuttavia da attribuire principalmente ai ialociti presenti nel loro contesto [19,41].

In tutto questo la ILM gioca un ruolo in diversi modi non ancora pienamente stabiliti.

La formazione e la proliferazione delle membrane cellulari sulla superficie retinica richiede comunque sempre la migrazione di cellule e la loro adesione a un substrato [19,31].

Anche la migrazione dei monociti, importanti nella formazione del pucker, sarebbe agevolata da alterazioni della ILM, anche se non ci sono prove certe della sua destrutturazione [19,31].

L'adesione cellulare alle superfici normali o patologiche è mediata dalla laminina [32].

È stato dimostrato che la laminina ha un ruolo critico anche nello sviluppo vascolare retinico; sembrerebbe ragionevole estrapolare ruoli simili anche per la neovascolarizzazione retinica patologica [33].

Utilizzando specifici anticorpi si è riscontrato che la laminina è più abbondante sul lato retinico della ILM, e che il collagene IV manca sul lato vitreale.

Queste caratteristiche istochimiche, in corso di patologie proliferative, faciliterebbero l'adesione cellulare sul lato vitreale della ILM. La presenza di corteccia vitreale posteriore residua sulla ILM, come si riscontra nel distacco posteriore anormale del vitreo Posterior Vitreous Detachment PVD associato a vitreoschisi, potrebbe funzionare come substrato favorente l'adesione cellulare, e innescare la loro proliferazione [33,34].

La cosiddetta regione di confine vitreoretinica, descritta come matrice extracellulare di connessione da S. Heergaard, già citata precedentemente, agevolerebbe ulteriormente questa condizione patologica [18,34].

La ILM è il sito di transizione patologica a livello

dell'interfaccia vitreoretinica. Le forze di trazione epiretiniche inizialmente sono state individuate e descritte essenzialmente come assiali, con secondaria deformazione retinica antero-posteriore.

Mutuando dalla biomeccanica possiamo definire queste forze di carico sulla struttura come "*stress di struttura*". Allorché queste forze, stress, determinano un aumento degli spessori retinici facilmente rilevati dall'OCT, avvengono deformazioni tissutali che possiamo definire "*strain di struttura*" (strain = deformazione). JDM Gass fu il primo a proporre nel 1987 l'esistenza di forze trazionali non solo assiali ma anche tangenziali [353].

Sempre in ambito biomeccanico lo stress in definitiva è la forza applicata sui tessuti; lo strain è la deformazione che il tessuto subisce a causa dello stress. Nel pucker e nel foro maculare, sulla struttura retinica possono agire forze assiali e/o tangenziali [36,37].

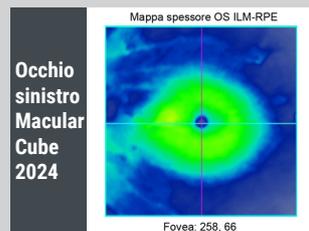
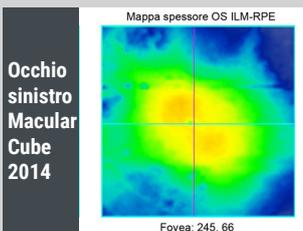
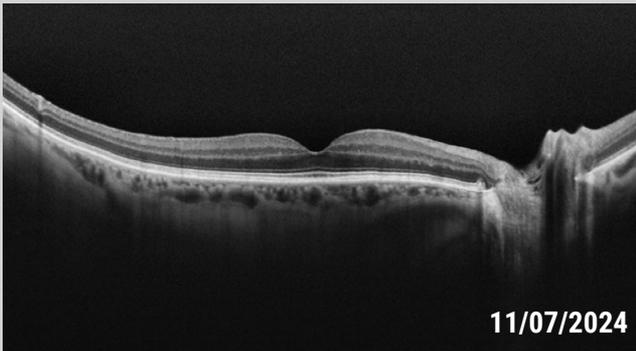
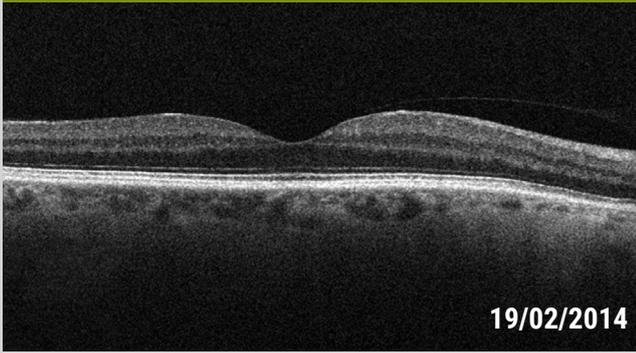
FANS: note di farmacologia

I farmaci antiinfiammatori non steroidei FANS (NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs), sono tra i composti più prescritti ed utilizzati a livello mondiale [38,39].

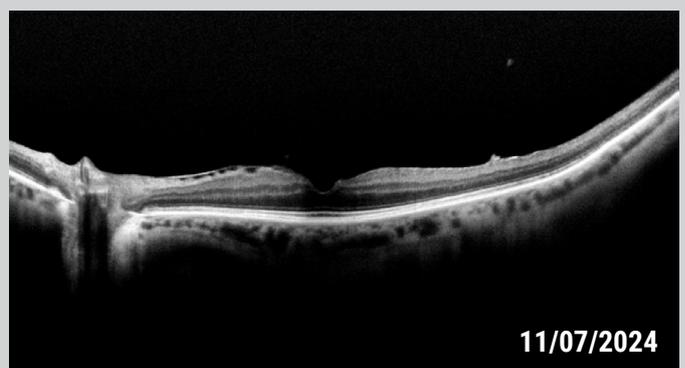
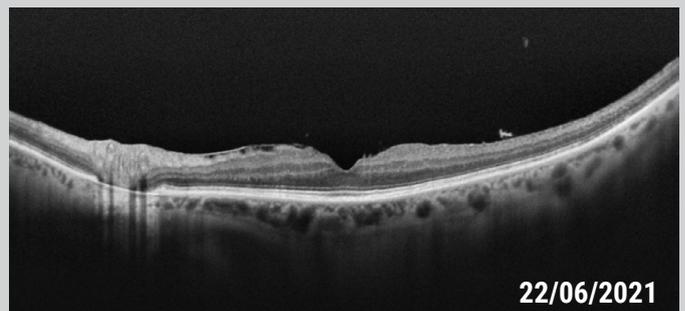
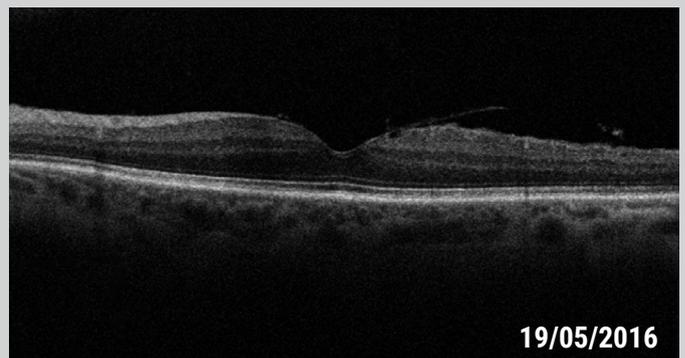
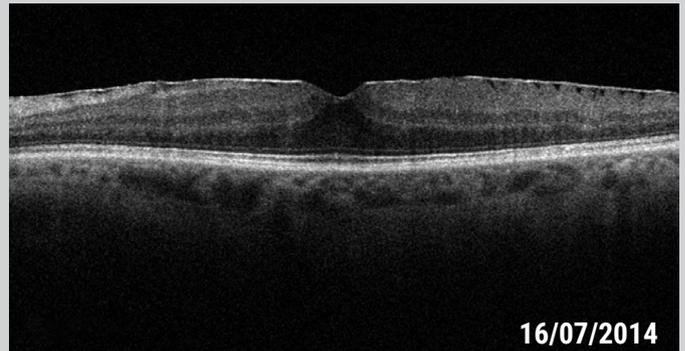
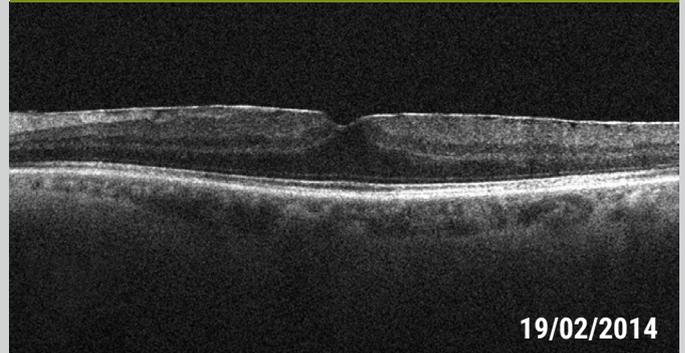
Questi principi attivi sono molto efficaci in medicina generale, particolarmente nelle malattie reumatologiche ed osteoarticolari croniche; non di meno sono prescritti nelle fasi acute delle comuni malattie da raffreddamento.

La loro azione farmacologica consiste nell'inibizione della Ciclossigenasi COX, enzima che impedisce l'ossidazione dell'acido arachidonico, acido grasso poli-insaturo a 20 atomi di carbonio con quattro doppi legami carbonio-carbonio, precursore della sintesi degli eicosanoidi. La sintesi degli eicosanoidi avviene localmente nei tessuti dove verrà successivamente espletata la loro azione; sono perciò degli autacoidi (dal

Occhio Destro



Occhio Sinistro



Paziente LL

Uomo, nato il 13/12/1940.

- In data 19/02/2014, con immagini ad alta definizione HD radiale 6mm, in OS si evidenziava membrana epiretinica che a tratti assumeva individualità, creando piccoli ponti con trazione omogenea nei 3 mm centrali e uno spessore al Macular Cube 512x128 nel millimetro centrale di 368 μ m. Il visus era conservato con test di Amsler positivo. La depressione foveale era pressoché scomparsa. In OD, per altro senza alterazioni, lo spessore nel millimetro centrale era di 269 μ m.
- In data 16/07/2014 il quadro tomografico non dimostrava sostanziali variazioni, confermando i dati rilevati nel primo controllo.
- In data 19/05/2016 la membrana epiretinica si attenuava moltissimo, ricompariva la depressione foveolare, rimanendo un piccolo ispessimento adeso sul clivus, senza forza trattiva.
- In data 22/06/2021, con immagini ad alta definizione HD 1(100x) 12mm, si individuava la formazione membranosa senza per altro trazioni a ponte sulla epiretina.
- In data 11/07/2024, con immagini ad alta definizione HD 1(100x) 12mm, la membrana non mostrava ulteriori evoluzioni; il visus era del tutto conservato, il test di Amsler negativo e lo spessore al Macular Cube 512x128 nel millimetro centrale era sceso a 271 μ m. In OD la struttura retinica non mostrava alterazioni dopo 10 anni di follow-up con uno spessore al Macular Cube 512x128 nel millimetro centrale di 268 μ m, del tutto invariato al primo controllo.

greco *autos sé* stesso, e *acos droga*).

Tale termine, inizialmente utilizzato dai fisiologi britannici come "ormone ad azione localizzata", era in contrasto con gli ormoni propriamente detti, sostanze che espletavano la loro attività su altre cellule localizzate invece a distanza.

Gli eicosanoidi sono sostanze locali o tissutali prodotte dall'endotelio vascolare, normalmente circolanti nel sangue, conosciuti anche come "super ormoni". Sono lipidi con funzione ormono-simile derivati dell'acido arachidonico; interagiscono con i meccanismi locali coinvolti nella flogosi, vasocostrizione e vasodilatazione.

Attualmente il termine autacoidi indica ormoni e composti vasoattivi come istamina, serotonina, chinine e fattori endoteliali oltre che le prostaglandine e i leucotrieni, sempre derivati dall'acido arachidonico.

Gli autacoidi hanno la peculiarità di avere formazione, azione e degradazione molto rapida. Impedendo l'ossidazione dell'acido arachidonico, presente nelle membrane cellulari per insulto di sostanze lesive le più varie, i Fans sono capaci di limitare e modulare il processo infiammatorio. La cascata dell'acido arachidonico è stata scoperta da John Vane nel 1971; per questa ricerca gli fu attribuito il premio Nobel nel 1982 all'unisono con Sune Bergström e Bengt Samuelsson [40]. In tale processo sono prodotti fattori infiammatori, in particolare prostanoidi (prostaglandine, prostacicline e trombossani) e leucotrieni, sempre a partire dall'acido arachidonico, attraverso l'intervento degli enzimi ciclossigenasi e lipoossigenasi.

La cascata prende avvio e rilascio di acido arachidonico dalla membrana cellulare in seguito a stimoli lesivi; in seguito, l'acido arachidonico viene ossidato ad opera degli enzimi cicloossigenasi (COX) e lipoossigenasi (LOX), con formazione di prostanoidi e leucotrieni.

I Fans, che ostacolano le COX, rappresentano

circa il 60% del mercato di analgesici negli USA [39,40].

La scoperta delle proprietà di queste sostanze risale alla civiltà egiziana e sumera. Le proprietà antipiretiche ed analgesiche delle foglie e della corteccia del salice erano note già presso queste antiche civiltà.

La storia moderna del capostipite dei Fans, il salicilato, inizia con l'osservazione da parte del reverendo Edward Stone, in seguito ufficializzata al Royal Society di Londra, dove avvenne la prima descrizione dell'effetto antipiretico dei salicilati.

L'acido acetilsalicilico ASA venne subito dopo sintetizzato nei laboratori Bayer da Felix Hoffmann, e subito dopo ne fu iniziata la commercializzazione.

L'ASA presentava stessi effetti terapeutici dell'acido salicilico con minori effetti collaterali, soprattutto a livello gastroenterico.

Originariamente impiegato come antipiretico e antiinfiammatorio, l'ASA è diventato sempre più importante anche nella prevenzione vascolare grazie alla sua azione antiaggregante. Dall'epoca della scoperta del capostipite dei Fans altre classi di composti sono state sintetizzate.

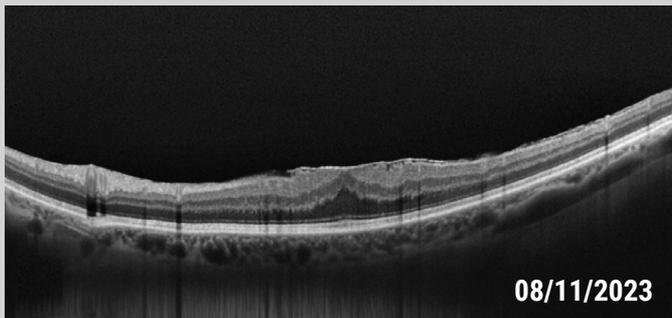
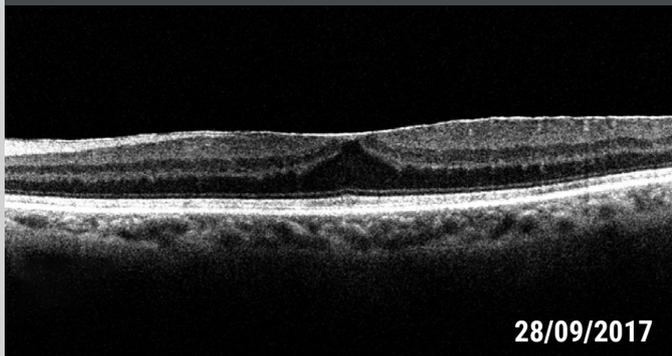
Ad oggi sono presenti oltre 20 tipi di Fans, ed altri sono in fase di sperimentazione.

Farmacocinetica dell'indometacina

La somministrazione topica di farmaci antiinfiammatori non steroidei è una pratica molto comune dagli effetti comprovati nel management della chirurgia della cataratta, specialmente nella prevenzione e cura dell'edema maculare cistoide, oltre che nel contrasto ai segni infiammatori in camera anteriore, secondari a molteplici cause.

Il loro uso infatti aiuta a mantenere intatta la barriera ematoretinica durante la chirurgia oculare

Occhio Destro



Paziente ZF

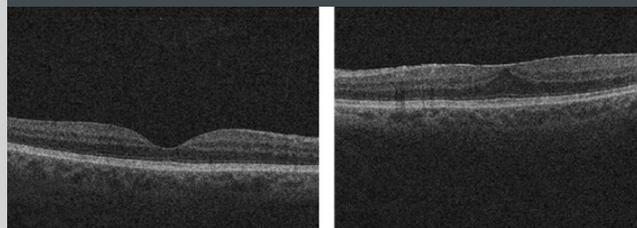
Donna, nata il 09/03/1947.

- In data 28/09/2017 all'occhio sinistro, utilizzando line B Scan HD1 (100x) 12mm, era evidente una membrana epiretinica adesa alla ILM con perdita della depressione foveolare; lo spessore al Macular Cube 512x128 nel millimetro centrale era di 347µm senza alterazioni visive né metamorfopsie.
- In data 08/11/2023 lo spessore in OS era salito a 363µm con un piastrone aumentato di volume che coinvolgeva buona parte dell'area retinica nei 6 mm centrali. Rispetto al precedente controllo l'iperriflettività della membrana epiretinica faceva acquistare a questa struttura patologica individualità e indipendenza dalla sottostante retina, pur senza determinare cavitazioni intraretiniche. La funzionalità visiva soggettiva era ancora conservata, e il test di Amsler non dava risposte chiaramente positive. L'esame fotografico effettuato nell'ultimo controllo mostrava il tipico aspetto raggrinzato della superficie retinica.
- In data 08/11/2023 il profilo retinico alla line B scan 12mm assumeva un aspetto maggiormente trattivo, passando dallo stadio Govetto 1 al Govetto 2. Gli spessori, il visus e l'amsler complessivamente non subivano variazioni di rilievo rispetto al primo controllo del 2017.



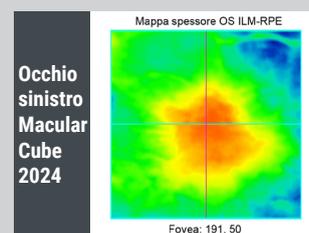
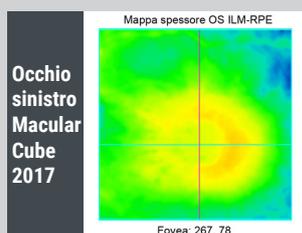
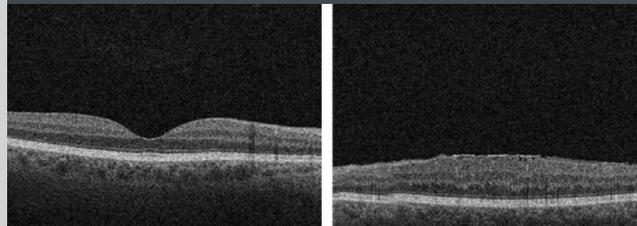
Occhio Destro - Occhio Sinistro

28/09/2017



Occhio Destro - Occhio Sinistro

08/11/2023



e, tra i FANS, l'indometacina, rappresenta sicuramente una molecola tra le più utilizzate.

Le ricerche sulle concentrazioni massime di indometacina nell'acqueo e nel vitreo sono state studiate dal gruppo di studio di *Drago et al.* [41]. Tali ricerche riferiscono che le concentrazioni

raggiunte a 30 minuti e 60 minuti dopo una singola instillazione di indomethacin ophthalmic suspension containing Hydroxypropylmethylcellulose (IND-HPMC; Indom™ Alfa-Intes) era superiore ad altre formulazioni, raggiungendo concentrazioni di farmaco nei tessuti oculari di 4,7, 4,3

e 3,7 volte superiori rispetto ad altre possibili combinazioni farmacologiche [41].

K. Miyake, già in uno studio del 1978 condotto su 50 pazienti sottoposti ad estrazione intracapsulare bilaterale di cataratta senile riferisce che l'occhio trattato con indometacina, rispetto al controlaterale non trattato, l'incidenza e la gravità dell'edema maculare cistoide erano molto più lievi. Questi risultati erano statisticamente significativi [42].

Ipotizza inoltre che la reazione retinica edematosa sia secondaria alla rottura della barriera ematoretinica, a sua volta avviata dal rilascio di prostaglandine sintetizzate principalmente nell'iride durante e, probabilmente, anche dopo, nel periodo post-operatorio [42].

Marco R. Pastore, del gruppo di studio di Daniele Tognetto, paragonano il diclofenac 0,1%, l'indometacina 0,5%, il nepafenac 0,3% e il bromfenac 0,09% per la concentrazione vitreale sufficiente a ridurre i livelli basali di PGE2 [43].

Hanno riscontrato che la concentrazione di PGE2 nel gruppo diclofenac era significativamente più alta rispetto agli altri FANS.

Inoltre, la somministrazione topica di indometacina o di bromfenac determina una maggiore riduzione dei livelli di PGE2 rispetto al gruppo nepafenac [43].

Metodi di indagine

Studio retrospettivo di 25 occhi di 20 pazienti tutti fachici con patologia dell'interfaccia vitreo-retinica di ambo i sessi, 8 donne e 12 maschi, di età compresa tra 54 e 84 anni senza malattie sistemiche di rilievo, in particolare senza diabete, con ametropie di non oltre tre diottrie in ambo gli occhi, seguiti da più anni anche prima dell'insorgenza della patologia oggetto del presente studio (Paziente L.G., Paziente M.F., Paziente A.G., Paziente Z.F.; nella Tabella i dati di tutti i pazienti del primo e ultimo controllo).

Una donna e un maschio, che non compaiono nella tabella riassuntiva, sono stati esclusi dallo studio perché sottoposti a chirurgia per membrana epiretinica dopo la prima visita.

Sono stati effettuati esame oculistico completo con visus per lontano e vicino, test di Amsler, di Ishihara, di Worth, tonometria secondo Godmann, conta endoteliale con microscopio speculare Topcon SP.3000P, test di Schirmer e BUT, esame fotografico widefield con Clarus 500 Zeiss, esame Angio-Oct con Angioplex 6000 Zeiss. Tutti esami eseguiti dallo stesso oftalmologo (A.L.).

Sono stati esclusi i pazienti con presenza di alterazioni iniziali del film lacrimale e con una conta endoteliale sotto 1800/2000 cellule per campo o con disomogeneità del mosaico esagonale endoteliale; esclusi inoltre i pazienti con morbidità sistemiche e/o oftalmiche concomitanti. I pazienti hanno acconsentito allo studio firmando le normative secondo la legge sulla privacy a tutela del loro anonimato.

È stato loro prescritto come terapia topica indometacina allo 0.50% collirio in confezione monodose due volte al giorno per i primi 60 giorni, e una sola goccia al giorno, preferibilmente al mattino, senza interrompere la terapia, avendo tutti un visus sopra i 6/10 al primo controllo. Nessuna terapia di supporto con integratori retinici è stata associata alla terapia topica prescritta.

Nessun paziente ha riferito intolleranza al collirio, una volta spiegato la modalità di somministrazione della sospensione che prevede un breve ma indispensabile rimescolamento del contenitore/blister prima dell'istillazione.

Tra i casi inclusi sono presenti un foro lamellare maculare secondario a membrana epiretinica trattiva e un paziente con una cisti intraretinica da trazione acuta della ialoide vitreale che nel tempo si è risolta.

Nome, Cognome, Età, Sesso	1° controllo					2° controllo					Occhio / Occhi interessato/i
	Data	Visus OO	Amsler OO	OO Spessore Retinico 1 mm centrale	Stage occhio interessato	Data	Visus OO	Amsler OO	OO Spessore Retinico 1 mm centrale	Stage occhio interessato	
M.M. 1947 ♀	07.2020	10/10 8/10	OK +	OD: 288 OS: 372	2	03.24	10/10 8/10	OK +	OD: 282 OS: 380	1	OS
L.G. 1952 ♀	09.2020	8/10 8/10	OK OK	OD: 285 OS: 295	1 1	03.24	7-8/10 7-8/10	OK OK	OD: 339 OS: 313	1 1	OO
C.S. 1953 ♂	07.2022	10/10 7/10	OK +	OD: 292 OS: 454	2	07.24	10/10 7/10	OK +	OD: 298 OS: 448	2	OS
G.A. 1956 ♂	03.2018	9/10 9/10	+ +	OD: 389 OS: 347	2 2	03.24	9/10 9/10	OK OK	OD: 381 OS: 274	1 1	OO
M.C. 1965 ♂	04.2022	7/10 8/10	+/- +/-	OD: 354 OS: 315	1 1	06.23	8/10 8/10	OK OK	OD: 355 OS: 348	1 1	OO
L.G. 1943 ♂	09.2023	9/10 10/10	+/- OK	OD: 351 OS: 257	2	04.24	9/10 10/10	+/- OK	OD: 350 OS: 262	1	OD
L.C. 1948 ♂	06.2018	6/10 9/10	+ OK	OD: 352 OS: 268	2	05.23	6-7/10 9/10	+/- OK	OD: 308 OS: 248	1	OD
R.A. 1957 ♀	11.2019	10/10 6/10	OK ++	OD: 267 OS: 459	3	05.23	10/10 7/10	OK +	OD: 260 OS: 349	1	OS
M.F. 1946 ♂	11.2013	6/10 7/10	+ +/-	OD: 394 OS: 284	1 1	5.24	7/10 7/10	OK OK	OD: 302 OS: 301	1 1	OO
M.C. 1960 ♀	07.2023	10/10 9/10	OK +/-	OD: 261 OS: 318	1	06.24	10/10 9/10	ok +/-	OD: 262 OS: 292	1	OS
M.M. 1966 ♀	11.2021	8/10 10/10	+/- OK	OD: 284 OS: 243	1	06.24	9/10 10/10	OK OK	OD: 256 OS: 248	1	OD
V.P. 1970 ♂	01.2022	9/10 8/10	OK OK	OD: 269 OS: 296	1	06.24	9/10 7/10	OK +/-	OD: 263 OS: 317	1	OS
F.M. 1959 ♂	10.2019	8-9/10 7/10	OK +	OD 285 OS 368	2	06.24	8-9/10 7/10	OK +/-	OD: 283 OS: 290	1	OS
Z.F. 1947 ♀	09.2017	10/10 7/10	OK ++	OD: 230 OS: 347	1	11.23	10/10 7/10	OK +	OD: 231 OS: 363	2	OS
D.A. 1955 ♂	09.2023	9/10 6/10	OK +	OD: 281 OS: 355	2	06.24	9/10 6-7/10	OK +	OD: 284 OS: 359	1	OS
R.S. 1952 ♀	06.2023	5/10 7/10	++ OK	OD: 585 OS: 269	4	06.24	5/10 7/10	++ OK	OD: 609 OS: 274	4	OD
B.M. 1958 ♀	09.2020	7/10 6/10	+ ++	OD: 392 OS: 320	2 1	06.24	7/10 6/10	+ +	OD: 378 OS: 282	2 1	OO
L.L. 1940 ♂	02.2024	10/10 10/10	OK OK	OD: 269 OS: 368	1	07.24	10/10 10/10	OK OK	OD: 268 OS: 271	0	OS
T.R. 1952 ♂	06.2017	10/10 10/10	OK OK	OD: 349 OS: 249	2	07.24	10/10 10/10	OK OK	OD: 274 OS: 253	1	OD
S.A. 1945 ♂	06.2019	10/10 10/10	OK OK	OD: 239 OS: 293	1	07.24	10/10 10/10	OK OK	OD: 236 OS: 315	1	OS

Tabella riassuntiva dei casi in studio con i due controlli, il primo e l'ultimo, con i dati del Visus, Amsler, Spessore retinico nel millimetro centrale e Stage secondo Govetto.

Particolare rilievo è stato dato allo spessore retinico maculare nei 6 millimetri centrali nelle arcate vascolari, alle variazioni strutturali intraretiniche, tomografiche e vascolari nei vari controlli. È stata seguita per la stadiazione delle membrane epiretينية la classificazione secondo *Govetto et al.* del 2017 [50].

Discussione, considerazioni e risultati

I dati epidemiologici sulle membrane epiretينية Epiretinal Membrane ERM sono stati ricavati inizialmente dalle fotografie retiniche. Con l'avvento degli OCT la loro presenza e caratteristica sono state approfondite e comprese più compiutamente [44,45].

Il Blue Mountains Eye Study BMES [46] e il Beaver Dam Eye Study BDES sono stati due dei primi studi con grandi numeri sulle EMR [47].

Hanno riportato una prevalenza del 7% e dell'11,8% rispettivamente di ERM idiopatiche iERM; con l'osservazione a 5 anni l'incidenza cumulativa era pari al 5,3% sulla base della fotografia del fondo oculare; la bilateralità tra i due occhi nei due studi era del 19,5% e del 31%; il secondo occhio a 5 anni era interessato nel 13,5% [46,47].

Nello studio BDES, a distanza di 20 anni, è stato utilizzato il tomografo nel dominio spettrale SD-OCT; il rilevamento di ERM è risultato del 34,1%, molto superiore all'11,8% rilevato con la semplice fotografia.

Xiao W et al. in una metanalisi ha calcolato una prevalenza di EMR pari al 9.1% [48]. La prima classificazione delle EMR è stata proposta da Gass [49].

- *Grado 0 Cellophane maculopathy (Cellophane macular reflex, Cellophane maculopathy/retinopathy)*
- *Grado 1 Crinkled cellophane maculopathy (Primary retinal fold, Surface wrinkling*

maculopathy/retinopathy, Internal limiting membrane shrinkage/ contraction)

- *Grado 2 Macular pucker (Epiretinal puckering/gliosis, Pre-macular/pre-retinal fibrosis, Idiopathic pre-retinal gliosis, Pre-retinal connective tissue proliferation, Internal retinal fibrosis/fibroplasia)*
- *N/A Pseudohole*

Tra tutte le classificazioni che nel tempo si sono susseguite quella di *Govetto et al.* del 2017 è la più seguita, che verrà considerata in questo studio retrospettivo [50].

Utilizzando gli SD-OCT prevede quattro stadi secondo la presenza o assenza del pit foveale, la comparsa dello strato ectopico foveale Ectopic Inner Foveal Layers EIFLs, e la disorganizzazione degli strati retinici.

- *Stage 1: the foveal pit is present and there are well-defined retinal layers*
- *Stage 2: the foveal pit is absent but there are well-defined retinal layers*
- *Stage 3: the foveal pit is absent, there is the addition of a continuous ectopic inner foveal layer (EIFL) but the retinal layers are still well defined*
- *Stage 4: the foveal pit is absent, there is an EIFL and the retinal layers are disrupted*

La presenza di EIFL è il "plus" di questa classificazione, un nuovo biomarkers di crescente importanza fisiopatologica. La sua individuazione è dovuta alla presenza di una banda ipo/iper-riflettente in area foveale dallo strato nucleare interno, Inner Nuclear Layer INL allo strato plesiforme interno, Inner Plexiform Layer IPL [48]. La patogenesi di tale banda è incerta; tuttavia le forze di trazione dell'ERM sull'architettura retinica e la possibile risposta delle cellule del Müller, con gliosi e loro proliferazione, potrebbero

essere condizioni necessarie e sufficienti per la comparsa di EIFL [51→53]. Altri Biomarkers retinici in corso di ERM descritti in letteratura come la disorganization of retinal inner layers DRIL, microcisti nello strato nucleare interno INL microcysts, cotton ball sign CBS, foveal crack sign FCS, sono tutti stati attentamente valutati ed eventualmente descritti [54→56].

Tutti i casi descritti non hanno avuto peggioramenti significativi strutturali e funzionali durante il follow-up, tranne due pazienti che hanno effettuato intervento di peeling delle membrane, constatato l'aumento dei loro parametri retinici tomografici e la modificazione peggiorativa di quelli funzionali.

Alcuni casi, come si può rilevare nella tabella, hanno avuto un miglioramento degli spessori retinici con incremento relativo della funzionalità visiva. Il differente follow-up potrebbe costituire un limite dello studio, ma anche un dato interessante da considerare. Il periodo di osservazione è andato da 9 mesi a 11 anni nel caso del foro lamellare.

L'uso dell'indometacina topica allo 0.50% monodose, prescritto nell'intento di inibire e/o arrestare l'evoluzione della patologia in studio, è stato prescelto perché tra i fans più utilizzati in medicina e per la constatazione, validata dalla letteratura, che i processi infiammatori sono comunque presenti ed attivi in molte condizioni patologiche retiniche. Del resto non è disponibile altra efficace terapia; non si è ritenuto

opportuno tuttavia la sola osservazione. Il collirio è stato da tutti i pazienti ben tollerato. Il test di Schirmer, il BUT e la conta endoteliale con microscopio speculare non hanno fatto evidenziare nel tempo differenze significative rispetto agli esami eseguiti all'inizio del trattamento e durante il follow-up.

La terapia è stata portata avanti senza interruzione alla dose minima di una goccia al giorno anche nell'occhio adelfo sano.

Nell'occhio adelfo trattato con indometacina 0.50% monodose una volta al giorno come prevenzione non si è riscontrata, tranne che in un caso (Paziente L.G.), l'insorgenza di una iniziale membrana non trattata nei rispettivi periodi di controllo.

Questa disamina non ha la pretesa di temerarie conclusioni. Uno studio con un gruppo di controllo e/ o in doppio cieco sarebbe più che necessario. Questa disamina retrospettiva vuole solo riportare una personale esperienza, limitata per casi e tempo di osservazione, sulla evoluzione e gestione di alcuni aspetti delle patologie dell'interfaccia vitreoretinica senza evidenti segni di peggioramento. Il follow-up in queste patologie può essere anche molto lungo. Un qualche approccio terapeutico, con gli stretti controlli clinici e strumentali sempre obbligatori, credo sia possibile e giustificato anche per dare una qualche risposta alle aspettative dei pazienti sempre così manifeste e spesso pressanti.

REFERENCES

1. Lucente A. Biomarkers & Spessore Retinico. *www Oftalmologiadomani*, Anno XI – 2020.
2. Chai L, Morris JE. Heparans sulfate in the inner limiting membrane of embryonic chicken retina binds basic fibroblast growth factor to promote axonal outgrowth. *Exp Neurol*. 1999; 1601:175-185.
3. Willi Halfter, J. Sebag, and Emmett T. Cunningham Jr. *Vitreoretinal Interface and Inner Limiting Membrane. Vitreous: in Health and Disease*, DOI 10.1007/978-1-4939-1086-1_11, ©Springer Science+Business Media New York 2014.
4. Candiello J, Cole GJ, Halfter W. Age-dependent changes in the structure, composition and biophysical properties of a human basement membrane. *Matrix Biol*. 2010; 29:402–10. PMID: 20362054.

5. Mozghan Rezaei Kanavi, Masoud Soheilian. *Histopathologic and Electron Microscopic Features of Internal Limiting Membranes in Maculopathies of Various Etiologies*. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9 (2):215-222.
6. Heegaard S. *Morphology of the vitreoretinal border region*. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 1997; 222:1–31.
7. Mozghan Rezaei Kanavi, Masoud Soheilian. *Histopathologic and Electron Microscopic Features of Internal Limiting Membranes in Maculopathies of Various Etiologies*. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9 (2):215-222.
8. Salzmann as cited by Hogan MJ, Alvarado JA, Weddel JE. *Histology of the human eye: an atlas and textbook*. Philadelphia: WB Saunders;1971. 488 p.
9. Uechi G, Sun Z, Schreiber E, Halfter W, Balasubramani M. *A proteomic view of basement membranes from human retinal blood vessels, inner limiting membranes and lens capsules*. *J Proteomic Res*. 2014 Aug 1;13(8):3693-3705.
10. Hung-Da Chou, Shine-Gwo Shiah, Lan-Hsin Chuang, Wei-Chi Wu, Yih-Shiou Hwang, Kuan-Jen Chen, Eugene Yu-Chuan Kang, Ling Yeung, Chung-Yi Nien and Chi-Chun Lai. *MicroRNA-152-3p and MicroRNA-196a-5p Are Downregulated When Müller Cells Are Promoted by Components of the Internal Limiting Membrane: Implications for Macular Hole Healing*. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 17188.
11. Annalisa Altera, Gian Marco Tosi, Mari Regoli, Elena De Benedetto, Eugenio Bertelli. *The extracellular matrix complexity of idiopathic epiretinal membranes and the bilaminar arrangement of the associated internal limiting membrane in the posterior retina*. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2021, 259:2559–2571.
12. Krásnik V, Strmen P, Stefanicková J, Krajčová P. *Arteriovenous decompression for branch retinal vein occlusion with internal membrane peeling for macular edema*. *Cesk Slov Oftalmol* 2008; 64:57-61. [Article in Slovak.
13. Schumann RG, Schaumberger MM, Rohleder M, Haritoglou CH, Kampik A, Gandorfer A. *Ultrastructure of the vitreomacular interface in fullthickness idiopathic macular holes: a consecutive analysis of 100 cases*. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:1112-1119.
14. Da Mata AP, Burk SE, Foster RE, Riemann CD, Petersen MR, Nehemy Má, et al. *Long-term follow-up of indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for idiopathic macular hole repair*. *Ophthalmology* 2004; 11:2246-2253.
15. Stefanidou M, Aspiotis M, Kalogeropoulos C, Christodoulou A, Psylla M, Ioachim E, et al. *Vitrectomy results for diffuse diabetic macular edema with and without inner limiting membrane removal*. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14:137-143.
16. Mandelcorn MS, Mandelcorn E, Guan K, Adatia FA. *Surgical macular decompression for macular edema in retinal vein occlusion*. *Can J Ophthalmol* 2007; 42:116-122.
17. Takeshi Kita, Taiji Sakamoto, Tatsuro Ishibashi. *II.D. Hyalocytes: Essential Vitreous Cells in Vitreoretinal Health and Disease*. *Vitreous* pp 151-164. First Online: 13 September 2014. by J. Sebag. pp 395-405. Springer, New York, NY. First Online: 13 September 2014.
18. Matsunaga N, Ozeki H, Hirabayashi Y, Shimada S, Ogura Y. *Histopathologic evaluation of the internal limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy*. *Retina* 2005; 25:311-316.
19. Willi Halfter, J. Sebag, and Emmett T. Cunningham Jr. *Vitreoretinal Interface and Inner Limiting Membrane*. *Vitreous: in Health and Disease*, DOI 10.1007/978-1-4939-1086-1_11, ©Springer Science+Business Media New York 2014.
20. Mozghan Rezaei Kanavi, Masoud Soheilian. *Histopathologic and Electron Microscopic Features of Internal Limiting Membranes in Maculopathies of Various Etiologies*. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9 (2):215-222.
21. Matsumoto B, Blanks JC, Ryan SJ. *Topographic variations in the rabbit and primate internal limiting membrane*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984; 1:71–82.
22. Matsunaga N, Ozeki H, Hirabayashi Y, Shimada S, Ogura Y. *Histopathological evaluation of the inner limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy*. *Retina*. 2005; 25:311–6. PMID: 15805908.
23. To M, Goz M, Camenzind L, Oertle P, Candiello J, Sullivan M, Henrich PB, Loparic M, Safi F, Eller A, Halfter W. *Diabetes-induced morphological, biomechanical and compositional changes of ocular basement membranes*. *Exp Eye Res*. 2013; 116:298–307.
24. Foos RY. *Posterior vitreous detachment*. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1972; 76:480.
25. Foos RY. *Vitreoretinal juncture over retinal vessels*. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1977; 204:223–34. PMID:304681.
26. Foos RY. *Vitreoretinal juncture over retinal vessels*. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1977; 204:223–34. PMID:304681.
27. Chai L, Morris JE. *Heparans sulfate in the inner limiting membrane of embryonic chicken retina binds basic fibroblast growth factor to promote axonal outgrowth*. *Exp Neurol*. 1999; 1601:175-185.
28. Sebag J. *Vitreous anatomy, aging, and anomalous posterior vitreous detachment*. In: Dartt DA, Besharse JC, Dana R, editors. *Encyclopedia of the eye*, vol. 4. Oxford: Elsevier; 2010. p. 307–15.
29. Sebag J, Gupta P, Rosen R, Garcia P, Sadun AA. *Macular holes and macular pucker: the role of vitreoschisis as imaged by*

- optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007; 105:121–31.
30. Sebag J. Vitreoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246:329–32.
 31. Takeshi Kita, Taiji Sakamoto, Tatsuhiro Ishibashi. II.D. Hyalocytes: Essential Vitreous Cells in Vitreoretinal Health and Disease. *Vitreous* pp 151-164. First Online: 13 September 2014. by J. Sebag. pp 395-405. Springer, New York, NY. First Online: 13 September 2014.
 32. Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3.
 33. Edwards MM, Lefebvre O. Laminins and retinal vascular development. *Cell Adh Migr.* 2013;7(1):82–9.
 34. Loparic M, Henrich PB. The bi-functional organization of human basement membranes. *PLoS One.* 2013; 8: e67660. PMID: 23844050.
 35. Gass JDM. Vitreous maculopathies. In: *Stereoscopic atlas of macular diseases.* St Louis: Mosby; 1987. p. 676–713.
 36. Mun Y, Faria, David C, Sousa, Bruna C, Almeida, Andreia L, Pinto, and Nuno P, Ferreira. Morphology of Peeled Internal Limiting Membrane in Macular Hole Surgery. *Hindawi Journal of Ophthalmology Vol 2019, Article ID 1345683, 6 pages* <https://doi.org/10.1155/2019/1345683>.
 37. Lucente A. *La tonometria biomeccanica. oftalmologiadomani - N. 1 - Anno 2015.*
 38. Holubek WJ. Chapter 37: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Hoffman RS, Howland M, Lewin NA, et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
 39. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int.* 2011;32(6):1491-1502.
 40. Vane J.R. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biology*, vol. 231, n. 25, 23 giugno 1971, pp. 232–235.
 41. Claudio Bucolo, Barbara Melilli, Cateno Piazza, Monia Zurria, and Filippo Drago. Ocular Pharmacokinetics Profile of Different. Indomethacin Topical Formulations. *JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS Volume X, Number X, 2011.*
 42. K Miyake. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema using topical indomethacin. *J Am Intraocul Implant Soc;* 1978 Oct;4(4):174-9.
 43. Rossella D'aloisio, Addobbati Riccardo, Agostinis Chiera, Radillo Oriano, Giuseppe Di Martino, Marta Di Nicola, Paolo Cecchini, Daniele Tognetto. Vitreous prostaglandin E2 Changes after topical administration of diclofenac 0.1%, indometacin 0.5%, nepafenac 0.3%, and brofenac 0.09%. *Retina* 00:1–8, 2019.
 44. Duan XR, Liang YB, Friedman DS, et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes in a rural Chinese adult population: the Handan eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2018-2023.
 45. Meuer SM, Myers CE, Klein BE, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology.* 2015;122(4):787-795.
 46. Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A. Prevalence and associations of epiretinal membranes. *The Blue Mountains Eye Study, Australia. Ophthalmology.* 1997;104(6):1033-1040.
 47. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994;92: 403-425.
 48. Xiao W, Chen X, Yan W, Zhu Z, He M. Prevalence and risk factors of epiretinal membranes: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *BMJ Open.* 2017;7(9): e014644.
 49. Gass JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Disease.* St. Louis: Mosby; 1987:693-695.
 50. Govetto A, Lalane RA 3rd, Sarraf D, Figueroa MS, Hubschman JP. Insights into epiretinal membranes: presence of ectopic inner foveal layers and a new optical coherence tomography staging scheme. *Am J Ophthalmol.* 2017;175: 99-113.
 51. Govetto A, Su D, Farajzadeh M, et al. Microcystoid macular changes in association with idiopathic epiretinal membranes in eyes with and without glaucoma: clinical insights. *Am J Ophthalmol.* 2017; 181:156-165.
 52. Doguizi S, Sekeroglu MA, Ozkoyuncu D, Omay AE, Yilmazbas P. Clinical significance of ectopic inner foveal layers in patients with idiopathic epiretinal membranes. *Eye (Lond).* 2018; 32:1652-1660.
 53. Alkabes M, Fogagnolo P, Vujosevic S, Rossetti L, Casini G, De Cilla S. Correlation between new OCT parameters and metamorphopsia in advanced stages of epiretinal membranes. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(8):780-786.
 54. Chen SJ, Tsai FY, Liu HC, Chung YC, Lin TC. Postoperative inner nuclear layer microcysts affecting long-term visual outcomes after epiretinal membrane surgery. *Retina.* 2016; 36:2377-2383.
 55. Tsunoda K, Watanabe K, Akiyama K, Usui T, Noda T. Highly reflective foveal region in optical coherence tomography in eyes with vitreomacular traction or epiretinal membrane. *Ophthalmology.* 2012; 119:581-587.
 56. Ishibashi T, Iwama Y, Nakashima H, Ikeda T, Emi K. Foveal Crack Sign: An OCT sign preceding macular hole after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol.* 2020; 218:192-198.