**Editoriale**

**L’ampio orizzonte della riabilitazione visiva**

di Michele Corcio

Vicepresidente dell’Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB Italia onlus

Due sono gli appuntamenti del primo trimestre di quest’anno che vorrei ricordare. Il primo si è svolto presso l’Università Sapienza di Roma lo scorso 14 febbraio (un convegno su “Ipovedenti, tra passato, presente e futuro” coorganizzato con la Commissione Ipovedenti dell’Unione Italiana Ciechi). Il secondo è stato da noi organizzato presso il Ministero della Salute il 13 marzo(“Prevenzione della cecità e riabilitazione visiva: dalle realtà territoriali agli standard internazionali”).Iniziamo dal primo incontro: si è concluso con due segni positivi: primo, per la risposta partecipativa che abbiamo avuto da parte degli interessati; secondo, per l’intensità e la rilevanza degli argomenti trattati. Si tratta di due segni “più” che stimolano ulteriormente, da un lato, verso la focalizzazione sulle problematiche degli ipovedenti e, dall’altro, portano a un impegno più forte della nostra Agenzia internazionale, destinando uno spazio maggiore alla riabilitazione visiva. Molto fa il nostro Polo Nazionale, ma indubbiamente c’è bisogno di creare questa cultura riabilitativa anche sul territorio. Dobbiamo utilizzare tutte risorse disponibili - da quelle economiche a quelle professionali e umane - affinché si diffonda una maggiore attenzione per la prevenzione delle patologie oculari e vengano utilizzati sul territorio italiano i Centri per la riabilitazione visiva degli ipovedenti. A fronte di maggiori investimenti si può avere un aumento delle diagnosi precoci che servono a trattare tempestivamente le patologie silenti. Ciò significa migliorare i tempi delle cure, delle terapie, della riabilitazione e, quindi, risparmi sulla spesa pubblica: prevenire, come si suol dire, è sempre meglio che curare. Un altro aspetto importante è l’utilizzo delle nuove tecnologie che, nell’aiutare il chirurgo, certamente permettono di trattare meglio le persone. Però il futuro dell’oculistica è costituito sia dalle nuove tecnologie utilizzate nella chirurgia sia dalla riabilitazione visiva, che sarà sempre più una riabilitazione globale della persona, non limitata unicamente agli occhi. Anche l’appuntamento che abbiamo organizzato presso il Ministero della Salute ci ha dato piena soddisfazione. Il nostro Polo Nazionale ha ottenuto, già nel 2013, l’importante riconoscimento dell’Organizzazione mondiale della Sanità quale Centro ufficiale di collaborazione Oms. Inoltre si è avuta l’importante partecipazione delle realtà territoriali, ricche di professionalità, energie, lungimiranza d’azione e disponibilità a costruire assieme un percorso innovativo. È una tensione inafferrabile: non ha solo una natura ideale, ma anche pratica. Dobbiamo lasciarci guidare dalla bellezza e dall’ampiezza dell’orizzonte. Ciò sino alla definizione degli standard riabilitativi internazionali per la riabilitazione visiva: contiamo di operare in questa direzione fino alla *Consensus Conference* che terremo a dicembre2015 a Roma.

**L'editoriale**

**Falsi ciechi, veri problemi**

Ci sono disabili visivi che vengono ingiustamente accusati: l’opinione pubblica è fortemente condizionata dai casi di truffa

di Filippo Cruciani

Università Sapienza di Roma; IAPB Italia onlus

I recenti avvenimenti sul fenomeno dei “falsi ciechi” - che hanno avuto un ampio spazio sui mass media, con vasta risonanza nell’opinione pubblica - hanno riproposto in modo impellente il quesito su chi sia realmente il cieco assoluto e come esso debba essere diagnosticato e certificato. In vari tribunali italiani sono stati trascinati numerosi disabili visivi con l’accusa infamante di truffa ai danni dell’INPS, a seguito di indagini condotte da parte della Guardia di Finanza e dei Carabinieri, nella maggior parte dei casi dopo una denuncia anonima. Come prove di accusa sono stati prodotti e presentati numerosi video eseguiti di nascosto, all’insaputa dell’interessato, in cui compaiono persone che usufruivano dell’indennità di accompagnamento per cecità civile e che si orientavano e si muovevano nell’ambiente con una certa disinvoltura. Premesso che i casi in cui si configuri una vera e propria truffa ai danni dell’INPS e, quindi, della collettività vadano immediatamente smascherati e condannati - e purtroppo nel nostro Paese queste situazioni esistono -, mettere sotto accusa un’intera categoria di disabili non è accettabile né giusto. La campagna mediatica sui falsi ciechi ha, infatti, creato nell’opinione pubblica un clima di diffidenza nei loro confronti. Non sono pochi i minorati visivi che riferiscono di sentirsi discriminati e di avere una certa paura a mostrare le loro capacità di autonomia e di limitare la loro presenza in pubblico per non dover ostentare la loro disabilità. Rinaldo Lombardo di Firenze ci riporta un episodio da lui vissuto molto emblematico: “Ma lei ci vede!”, così lo apostrofò per strada un vicino di casa. Lo aveva seguito, mentre camminava in scioltezza con il suo bastone bianco; non riusciva a rendersi conto come potesse essere così disinvolto nei suoi atteggiamenti. Ebbene, chi è il cieco assoluto? Volgarmente si crede che sia colui che non percepisce più la luce e vive nel buio completo. Questo perché siamo abituati a prendere in considerazione solo gli estremi: o è bianco o è nero, con esclusione di tutte le variazioni di grigio; in pratica, o si vede o non si vede. Invece non è così. Per Legge (138 del 2001) il cieco assoluto è colui che:

• non percepisce la luce;

• o percepisce la luce distinguendo soltanto va-riazioni di ombra-luce;

• oppure ha la percezione solo di qualcosa in movimento;

• chi ha un residuo perimetrico inferiore al 3%.

In pratica esistono *due forme di cecità*:

1. cecità centrale: perdita totale della capacità di vedere ciò che si fissa con impossibilità di riconoscere qualsiasi oggetto, ma con una possibilità di mobilità sia pure sensibilmente ridotta;

2. cecità periferica: perdita totale del campo visivo, con conseguente incapacità di orientamento, pur potendo conservare una ridotta visione centrale. Allo stato attuale la condizione di “buio assoluto” è diventata molto rara. I progressi della medicina e della tecnologia, se sono riusciti a scongiurare questa grave situazione angosciante, non hanno ridotto il numero dei ciechi. Anzi, chi ha solo una cecità centrale o periferica è in aumento. La causa principale è l’invecchiamento progressivo della popolazione, che non riesce a dare la garanzia del mantenimento della qualità di vita e di vista per l’alta prevalenza delle malattie degenerative legate all’età. Questi ciechi, se seguono tutto un percorso riabilitativo, riescono a sfruttare al massimo il loro residuo visivo. Così un soggetto con cecità centrale, se sostenuto psicologicamente, se motivato opportunamente, se seguito da un centro di riabilitazione visiva, può acquistare una sua autonomia non solo nel suo ambiente, ma anche in quello esterno, sia pure tra mille difficoltà non facilmente percepibili da chi lo osserva. Quello che tutti devono sapere e considerare è che il raggiungimento di un certo grado di autonomia vuol dire mantenere una dignità che la malattia tende a minare. Non è facile comprendere il grado di disabilità che vive il cieco. Anche l’oftalmologo, che rappresenta il professionista di tutte le patologie oculari, nella maggior parte dei casi non è in grado di percepire pienamente l’entità dell’impatto sulla qualità di vita della perdita visiva. In una ricerca sulla maculopatia degenerativa è emerso che i pazienti affetti riferivano una disabilità dal 96% al 750%maggiore rispetto a quanto stimato dagli oculisti. Viene spontaneo chiedersi: di quanto sarà ancora maggiore questa percentuale rispetto a quanto stimato da un non addetto ai lavori? C’è un altro aspetto da chiarire: chi è il professionista più adatto a giudicare il grado di disabilità di un cieco nell’espletamento dei normali atti di vita quotidiana? Solo un riabilitatore visivo o un componente dell’équipe riabilitativa prevista dal DM attuativo della Legge 284/97. Molti dubbi devono essere avanzati sull’oculista clinico, che per formazione e per attività professionale non si interessa quasi mai di recupero funzionale del soggetto cieco o ipovedente e non conosce la tiflologia.

L’oftalmologo, invece, può e deve dare:

• *una valutazione quantitativa della riduzione della funzione visiva*;

• la presenza di corrispondenza tra residuo funzionale e quadro obiettivo della malattia;

• tutti gli elementi clinici al medico legale per stabilire il grado di invalidità. È un compito solo apparentemente semplice e facile da eseguire. Purtroppo la quantificazione della riduzione delle funzioni visive è scarsamente precisa, in quanto i test clinici da attuare richiedono la piena collaborazione del paziente - in quanto di natura psicofisica - e non garantiscono una piena riproducibilità e ripetibilità. Se l’esaminatore ha il dubbio che la collaborazione dell’esaminando non sia certa, ha a disposizione tutta una serie di esami. Primo tra tutti l’*esame obiettivo*: la particolare struttura dell’occhio permette di visionare le strutture interne bulbari e porre facilmente diagnosi. Gli *esami strumentali*: da soli non possono stabilire se un soggetto debba essere considerato cieco assoluto, sia presi singolarmente che nel loro insieme. Però la loro esecuzione e i loro risultati diventano particolarmente importanti per confermare obiettivamente la diagnosi e per stabilirne la gravità e la capacità invalidante. Da tutto ciò trova spiegazione il riscontro, in qualche occasione, di certificazioni eseguite da oftalmologi diversi sullo stesso paziente, non proprio collimanti sulla quantificazione della riduzione visiva. Purtroppo, nella pratica clinica non si hanno i mezzi per realizzare ciò che la legge richiede in modo netto e preciso. In conclusione, sta accadendo che vengono portate in tribunale tutte queste criticità, che la medicina non è riuscita a risolvere in modo definitivo, chiamando il giudice a sostituirsi alle società scientifiche, che dovrebbero dare al legislatore le indicazione precise per la loro risoluzione, con il rischio di trattare aprioristicamente i disabili - persone già fortemente provate dalla vita - come truffatori della peggiore specie. Infine una domanda che molti si pongono non trovando una facile spiegazione: perché quando si ha il dubbio di un falso invalido, che usufruisce di un beneficio a cui non ha diritto, prima di condurre lunghe, complesse e costosissime indagini (pedinamento, videoriprese, ecc.), non lo si sottopone a una visita collegiale, magari convocando i maggiori esperti del settore?

**Parliamo di**

**Lotta alla retinite pigmentosa**

A Milano il 14 marzo si è tenuto un convegno sulla malattia rara più frequente a livello oculare

di Angelo Mombelli

Direzione Nazionale dell’Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB Italia onlus

Nel mondo occidentale le patologie di origine infiammatoria o infettiva - che un tempo erano causa di grave minorazione visiva - sono state pressoché debellate; oggi l’attenzione del mondo scientifico si rivolge, quindi, alle patologie di origine genetica, in genere a carattere degenerativo: una di queste è la retinite pigmentosa, una patologia considerata rara, sebbene sia una delle prin-cipali cause di disabilità visiva. In Italia oltre diciassettemila persone ne sono colpite. Lo scorso 14 marzo si è svolto a Milano il convegno “Lotta alla Retinite Pigmentosa- 20/20 verso una migliore condizione visiva”, promosso dalla clinica oculistica dell’Ospedale San Paolo di Milano (centro di riferimento della regione Lombardia per la ricerca in questo settore), dal Consiglio Regionale Lombardo dell’UICI, dalla IAPB Italia onlus, dall’Istituto dei Ciechi di Milano e dall’associazione *Retinitis*. Il convegno ha avuto lo scopo di fare il punto della situazione circa gli studi in corso tendenti a debellare o, almeno, ridurre l’impatto della patologia. L’evento si è svolto nella splendida cornice della Sala Barozzi dell’Istituto dei Ciechi di Milano e ha visto la partecipazione, direi sorprendente, di oltre duecentocinquanta persone, nonostante l’evento fosse trasmesso anche in diretta streaming. Ciò dimostra quale interesse ci sia per le ricerche che si stanno svolgendo in questo campo. Le sei relazioni presentate hanno restituito un quadro esauriente delle ricerche e delle sperimentazioni legate a questa patologia. La prima relazione, a cura del Prof. Luca Rossetti, Direttore della Clinica Oculistica dell’Ospedale San Paolo di Milano, ha quantificato l’incidenza della patologia sulla popolazione e descritto le varie tipologie della stessa. Sono rimasto particolarmente colpito dal dato relativo all’incidenza della patologia in Giappone, ove oltre il 25% dei minorati della vista lo è a causa della retinite pigmentosa. La ricerca è stata oggetto della relazione del Prof. Riccardo Ghidoni, responsabile del Centro per lo studio delle degenerazioni retiniche ereditarie della clinica oculistica dell’Ospedale San Paolo, intitolata “A caccia dei killer dei fotorecettori”. Il docente ha spiegato che è stata individuata una molecola che - lavorando più del dovuto - causa la morte dei fotorecettori e che le ricerche in tal senso, in corso dal 2008, sono a buon punto, malgrado la mancanza di fondi che le hanno rallentate. L’introduzione di nuove tecniche di analisi del DNA perla ricerca delle mutazioni responsabili della patologia ha elevato la percentuale di positività dei testa oltre l’80%. La relazione che descrive le varie forme della retinite pigmentosa è stata svolta dal Dott. Leonardo Colombo (Responsabile del Centro per lo Studio delle Degenerazioni Retiniche Ereditarie della Clinica oculistica dell’ospedale San Paolo). Egli ha altresì relazionato circa la sperimentazione in corso, che terminerà a dicembre del corrente anno, per bloccare l’evoluzione della patologia attraverso la somministrazione di un collirio. La speri-mentazione si sta svolgendo in cinque cliniche oculistiche italiane su circa 250 persone con caratteristiche simili (50 persone a centro, secondo un protocollo concordato). Circa l’impianto della retina artificiale ha riferito invece il Dott. Fabio Patelli (medico chirurgo specialista in chirurgia vitro-retinica della clinica oculistica dell’ospedale San Paolo di Milano). La proiezione degli esiti dell’impianto e della relativa riabilitazione è stata particolarmente coinvolgente. La partecipazione all’incontro di due non vedenti e la loro testimonianza ha,tra l’altro, commosso il pubblico. Il progetto pendente presso la Regione Lombardia, finalizzato alla realizzazione degli impianti, merita tutta la nostra attenzione e il nostro supporto affinché vada a buon fine. Nuove tecniche sono state messe in campo per consentire un miglioramento della visione in presenza di retinite pigmentosa: la neuromodulazione elettrica già utilizzata da alcuni anni negli Stati Uniti e in Germania, che si sta sperimentando anche presso la clinica dell’Ospedale San Paolo. Nella sua relazione il Dott. Colombo ha spiegato che la neurostimolazione, oltre che per la pigmentosa, si è dimostrata utile anche per altre patologie che coinvolgono la retina. Per finire, la relazione del prof. Paolo Ferri (Responsabile del Centro ipovisione e riabilitazione visiva della Clinica Oculistica dell’Ospedale San Paolo di Milano) ha descritto le tecniche utilizzate presso il centro di riabilitazione visiva del San Paolo, un servizio che, nel 2014, ha avuto oltre1.400 accessi2. Mi si consenta di concludere con qualcosa di più leggero: durante il convegno è emerso, fra l’altro, che lo zafferano è ricchissimo di sostanze antiossidanti, utili anche a contenere gli effetti della retinite pigmentosa e di altre patologie; nell’800 i ricchi milanesi, per distinguersi, avevano stoviglie laminate in oro. Per scimmiottare i ricchi, il popolo decise di colorare il risotto utilizzando lo zafferano. Nacque così il risotto alla milanese: il piatto non era d’oro, ma il risotto sì. A quel tempo non lo sapevano, ma faceva pure bene.

Note:

2 La fredda cronaca dell’evento non può, naturalmente, descrivere nel dettaglio tutti i passaggi tecnici. C’è la possibilità di scaricarne la registrazione audio dal seguente indirizzo internet: www.dialogonelbuio.org/media/retinite\_istituto.mp3

**Donare l’infinito**

*Nel corso del convegno che si è svolto a Milano il 14 marzo mi ha particolarmente colpito la testimonianza di due non vedenti sottoposti all’impianto della retina artificiale. I loro resoconti e la proiezione di documentari nei quali si dimostrava quanto gli impianti fossero utili a consentire agli interessati una seppur ridotta autonomia personale,hanno stupito tutti i presenti. Uno degli intervistati ha raccontato che, potendo finalmente riconoscere la sagoma di una persona che gli è cara, istintivamente l’ha abbracciata: un comune gesto di affetto, a cui prima però non era avvezzo, proprio a causa della sua condizione visiva. In quel contesto, il mio pensiero è andato ad un conversazione che ebbi qualche giorno prima con mio figlio, al quale spiegavo i notevoli limiti degli esiti forniti dall’impianto della retina artificiale, dovuti alla scarsezza della risoluzione dell’immagine; in quella sede, gli esprimevo la mia perplessità circa il rapporto tra costi/benefici dell’impianto: l’acquisto del microchip necessario all’impianto supera attualmente i 120-130 mila euro. La clinica oculistica dell’Ospedale San Paolo, che vorrebbe avviare la sperimentazione della retina artificiale, è da tempo alla ricerca di fondi, che però al momento sono inesistenti: ciò rende costantemente attuale la riflessione sul rapporto costi/benefici di questo filone di ricerca. Sull’argomento, mio figlio Massimo, alquanto polemico di natura nei miei confronti, miha bacchettato, ma questa volta, lo devo ammettere (e ne sono felice), aveva ragione:“Papà - mi ha spiegato, lui che è ingegnere e con la matematica ha una certa confidenza -se ad una persona che ha due decimi di vista tu migliori la qualità della visione, ottenendo tre decimi, vuol dire che hai un beneficio del 50%. Ma quando parti da zero e ottieni una visione seppur minima non puoi calcolare una percentuale di beneficio perché allo zero nessuna percentuale è applicabile: otterrai sempre zero. Dando qualcosa partendo da zero,otterrai un infinito”. La sua considerazione di origine matematica mi ha lasciato a bocca aperta e mi sono reso conto che una valutazione sulla validità degli impianti di retina artificiale deve prescindere dal rapporto costi/benefici; perché il risultato, qualunque esso sia, significa “donare l’infinito” a chi ha perso per sempre quel dono inestimabile che è la vista. In quel momento ho compreso quanto il Prof. Rossetti, Direttore della Clinica Oculi-stica dell’Ospedale San Paolo di Milano, aveva confidato nella riunione che con lui avevo avuto per l’organizzazione del convegno di cui ho parlato all’inizio, e cioè di essersi commosso incontrando un non vedente al quale era stata impiantata la retina artificiale; in quel momento mi ero meravigliato, poiché solitamente, per la loro attività sempre a contatto con i pazienti, i medici sono di rado coinvolti emotivamente con le vicissitudini di questi ultimi. La sua commozione mi parve un evento straordinario, ma ora ne comprendo il profondo significato. Viviamo in un mondo nel quale le questioni finanziarie permeano ogni aspetto della quotidianità,e rischiamo di dimenticare sempre più spesso quella carica umana che dovrebbe essere alla base del rapporto tra le persone: si impegnano tante risorse in progetti inutili e di scarso valore sociale, e gli abusi che determinano sperpero e distrazione di denaro sono all’ordine del giorno. La mia sarà retorica, ma il pensiero di poter “donare l’infinito” mi pare un concetto affascinante e mi ha fatto cambiare idea sulla validità di questi nuovi interventi che non sono mera ricerca (come qualcuno afferma)*1*. (a.m.)*

Note:

1 L’autore ringrazia il Professor Rossetti e Massimo Mombelli.

**Quella malattia che “uccide” i fotorecettori**

Tra le varie forme di retinite pigmentosa, quella classica si caratterizza con la perdita progressiva dei fotorecettori periferici (è una distrofia retinica ereditaria). Esiste tuttavia una grande variabilità. L’introduzione di nuove tecniche di analisi del DNA per la ricerca delle mutazioni responsabili della patologia ha elevato la percentuale di positività dei test ad oltre l’80%. La maggior comprensione ed identificazione delle varianti genetiche ha dato notevole impulso agli studi di te-rapia genica, con l’obiettivo di inserire nel codice genetico del malato una copia corretta del gene mutato, al fine di arrestare la progressione del danno retinico. La Clinica Oculistica dell’Università di Milano -Ospedale San Paolo ha in fase di studio altri approcci terapeutici: la sperimentazione di fase 2 col *Nerve Growth Factor* (NGF ovvero il fattore di crescita nervoso), che si concluderà a dicembre 2015. Risultati incoraggianti - almeno sul modello animale - sono stati ottenuti con una molecola naturale brevettata (chiamata “Miriocina”). Il progetto è, tuttavia, in attesa di fondi per la realizzazione del farmaco in collirio; la terapia di neuro-modulazione a microcorrente è attualmente in corso a livello sperimentale. Infatti si è constatato che lievi scariche elettriche possono stimolare la ricrescita nervosa.

**L'intervista**

**Lo strato corneale di Dua**

Colloquio con Harminder Singh Dua, docente presso l’Università di Nottingham. Lo strato da lui scoperto si trova tra lo stroma e la membrana di Descemet

di Glauco Galante

Un volto indiano tipico con la barba, incorniciato da un turbante, lo sguardo curioso e talvolta tagliente, accompagnato da una grande affabilità, chiarezza d’esposizione e ricchezza d’idee. È questo un sintetico ritratto di Harminder Singh Dua, professore che insegna presso l’Università di Nottingham (Gran Bretagna) e ha individuato uno strato corneale posto tra lo stroma e la membrana di Descemet. Tutto è partito dalla sua pratica chirurgica: il “nuovo” strato della cornea - che non tutti riconoscono ma è stato battezzato strato di Dua - ha caratteristiche che sembrano diverse da quelle del resto del tessuto corneale. Abbiamo incontrato il docente a Roma in occasione del XIX Congresso Nazionale della Società Italiana trapianto di cornea (Sitrac), che si è svolto presso il Policlinico A. Gemelli dal 19 al 21 febbraio 2015.

**Prof. Dua, quali sono le caratteristiche principali dello strato della cornea da lei individuato?**

Il nuovo strato corneale è molto sottile1, tra i 10e i 15 micron, ma è composto da almeno 10 lamelle di tessuto molto compatto2. Noi riteniamo che sia principalmente acellulare e impermeabile all’aria. Quindi, quando pratichiamo la chirurgia corneale lamellare, l’aria pervade la cornea ma non questo strato corneale. Anche questa è un’altra differenza:a livello biochimico contiene più collagene VI rispetto alle altre parti della cornea e riteniamo che questo strato sia influenzato più dall’endotelio rispetto al resto dello stroma, ed è questo il motivo per cui è così diverso.

**Come l’ha scoperto?**

C’è un’operazione chiamata “cheratoplastica lamellare anteriore profonda” durante la quale si inietta l’aria nella cornea per separare la membrana di Descemet, che contiene cellule endoteliali. Se queste ultime si riescono a preservare, non si verificherà mai un rigetto e un fallimento del tra-pianto. Quindi è molto importante che, in caso di anomalia, non si effettui il trapianto. Questo è un sistema per procedere al trapianto [lamellare] e rimuovere il resto della cornea malata, sostituendola con quella prelevata dal bulbo oculare dei donatori(in particolare la membrana di Descemet e l’endotelio). Quindi, facendo ricorso a questa tecnica d’iniezione d’aria abbiamo trovato molti indizi che ci stavano dicendo che non stavamo separando la membrana di Descemet dagli altri strati, ma ch ne stavamo separando uno dalla stessa membrana di Descemet. Questi indizi clinici ci hanno, quindi,spinto ad effettuare ulteriori operazioni cliniche facendo ricorso alla banca dei donatori di cornea. Negli occhi umani siamo stati in grado di dimostrare chiaramente, anche mediante dissezione, che c’era uno strato corneale che nessuno aveva individuato: non era la Descemet che, iniettando aria, stavamo separando.

**Ritiene che i libri ufficiali di oculistica saranno aggiornati?**

Già sta avvenendo: “The Oxford Textbook of Ophthalmology” ha già citato questo nuovo strato, chiamato anche strato di Dua (dal nome del professore intervistato, *ndr*). Ci sono tre o quattro articoli che l’hanno citato e uno di essi risulta anche in Pubmed3. Allo stesso tempo, però, c’è anche una piccola controversia: alcuni dicono che [tutto ciò] non è sufficiente per considerarlo un nuovo strato, nonostante tutti [gli altri] clinici e chirurghi abbiano chiaramente accettato il fatto che si tratti di uno strato nuovo: fa davvero una notevole differenza a livello chirurgico.

**Parliamo d’altro. Quali possono essere i cambiamenti patologici delle cellule staminali del limbus corneale?**

Il limbus4 è una parte molto importante della cornea per quanto concerne le cellule staminali: è la zona in cui queste ultime vivono. All’interno della nicchia di staminali corneali c’è una struttura chiamata palizzata di Vogt, alla fine della quale sono presenti delle cripte [epiteliali limbari], dove c’è la più alta concentrazione di staminali. Quindi, se c’è un’infiammazione cronica [grave a livello corneale], col passare del tempo lo strato delle staminali viene distrutto. Una volta che la nicchia è distrutta, le staminali non possono più restare tali; allora l’occhio soffre, in qualche misura, di deficienza di staminali e lentamente i vasi sanguigni e altre cellule invadono la cornea, andando a compromettere la visione e causando cicatrici [corneali]. **Alcune squadre di ricerca sono riuscite a convertire le staminali corneali in staminali retiniche e hanno tentato di ripristinare la funzionalità retinica. Crede che sia una strada promettente?**

Se si considera il corpo nel suo complesso, ci sono tre strati: l’ectoderma, il mesoderma e l’endoderma [foglietti embrionali, *ndr*]. Diversi tessuti dell’organismo derivano da questi tre strati. Dunque se prendiamo in considerazione la pelle e tutto ciò che deriva dall’ectoderma (come la cornea o i denti) è più facile passare da un tessuto a un altro, mentre è più difficoltoso saltare tra diversi tipi di tessuti. Cercare di convertire le staminali corneali nell’endotelio vascolarizzato5 è, quindi, più difficile6.

**Cosa pensa delle capacità rigenerative della cornea?**

Nella cornea l’epitelio (lo strato superficiale) è privo di staminali limbari. Invece lo stroma, che costituisce il 90-95% dello spessore corneale, contiene in periferia delle staminali (chiamate “cellule staminali mesenchimali stromali”), della stessa famiglia a cui appartengono quelle del fegato e del midollo osseo. Abbiamo studiato approfonditamente le caratteristiche di queste staminali allaperiferia della cornea, che fanno parte anche del limbus. Quindi la rigenerazione stromale si deve alle staminali mesenchimali stromali, non a quelle epiteliali.

**Che forma ha esattamente il limbus,è un anello?**

Ha un diverso significato a seconda degliautori [nel senso che i suoi confini precisi sono variamente definiti, ndr]. Mentre per i clinici il limbus si trova nella zona anteriore della cornea, per i chirurghi è leggermente spostato indietro. Infatti, quando si opera sulla superficie oculare c’è una zona leggermente più chiara e una più biancastra: questa giunzione è il punto in cui pratichiamo le incisioni per entrare nell’occhio. Dunque il limbus dei chirurghi è diverso da quello [strettamente] anatomico e, sotto il profilo delle staminali, la sua estensione è decisamente più ampia: attraverso le palizzate di Vogt nella periferia si va oltre di 1-2 millimetri. Però, come lei ha detto, ha la forma di un anello di 360° attorno alla cornea.

**In linea di principio pensa che, in lontano futuro, sarà possibile generare un intero bulbo oculare?**

Ritengo che ciò sia teoricamente possibile, ma praticamente è molto difficile, in particolare per le connessioni che si devono instaurare col cervello[ossia con le aree corticali deputate alla visione, *ndr*]. Si può paragonare l’occhio a una macchina fotografica: se l’obiettivo è danneggiato è più facile a riparare o da sostituire, mentre se il sensore digitale è rotto la macchina è molto più difficile da riparare… La retina è un’estensione del cervello, ma questa è molto più difficile da rigenerare[rispetto alla cornea], anche se ci stanno provando così come stanno cercando di rigenerare il nervo ottico. Quindi, ancora una volta, occorrerebbe non solo rigenerare la retina ma connetterla [correttamente] anche al cervello. Poi [far funzionare] il resto dell’occhio sarebbe più semplice.

**A livello di ricerca medico-scientifica pensa che i Paesi più sviluppati debbano investire maggiormente?**

Assolutamente sì. A un certo punto, per qualche ragione, gli investimenti in ricerca si sono fermati. La ricerca riguarda la nostra vita quotidiana (si va dagli occhiali agli *smartphone*)… tutto questo deriva dalla ricerca e lo diamo per scontato. Se non la si sostiene non ci può mai essere progresso. Per ironia della sorte investiamo di più nella Difesa7 che non per la ricerca. Quello che diciamo sempre è che la prima serve a proteggersi e non a distruggere (però l’iniziale è la stessa, la “d”); ma spendiamo molto di più che per il progresso medico-scientifico. L’altra faccia della medaglia è però che parte della ricerca militare viene sfruttata per scopi civili: sono molte le invenzioni che hanno un’origine militare. La ricerca bellica -sia che si parli di laser che di mire op-pure di dispositivi per l’*eye-tracking* - ha avuto comunque molte applicazioni positive a livello civile.

Note:

1 Si veda Dua Harminder S. et al., “Human Corneal Anatomy Redefined”, Ophthalmology, September 2013, Volume 120, Issue 9 , 1778-1785.

2 Nello studio sopra citato le lamelle enumerate erano di numero inferiore: “Questo strato era acellulare, misurava 10,15±3,6 micron ed era composto da 5-8 lamelle di collagene”, *ndr*.

3 Il motore di ricerca del governo americano (pubmed.gov) in cui vengono indicizzati gli articoli scientifici considerati più autorevoli ossia quelli “impattati”, *ndr*.

4 “Rappresenta la porzione più esterna della cornea, comprendendo l’epitelio squamoso che connette gli epiteli corneale e congiuntivale, il tessuto connettivo e i rami delle arterie ciliari anteriori che formano delle anse nel tessuto connettivale e garantiscono nutrimento alla cornea. Le cellule basali dell’epitelio limbare sono le cellule staminali dell’epitelio corneale. Sono contenute in nicchie, costituite da pliche radiali del connettivo, ricche di vasi sanguigni e linfatici, all’interno delle quali si pone l’epitelio e le palizzate di Vogt” (Fonte SOI), ndr.

5 Ritenuto derivante dal mesoderma, *ndr*.

6 Se si scelgono staminali appartenenti alla stessa nicchia o allo stesso strato germinale potrebbe essere più semplice che non cercare di sfruttare staminali convertite in altri tipi di cellule quali quelle retiniche. Tra l’altro bisogna impiegare cellule limbari più “primitive” (ossia meno differenziate, ndr). Infatti le staminali non sono tutte uguali. Pensiamo a quando l’ovulo viene fecondato: una sola cellula, che crea un bambino completo, è davvero la madre di tutte le staminali. Man mano che le staminali si differenziano perdono la capacità (ovvero la “potenza”) di formare tutto il resto. Quindi, più andiamo a ritroso nella linea cellulare, più facile è convertire delle cellule in altre cellule “lontane” da ciò che le ha originate. La neurogenesi è una delle cose più difficili e credo che ci vorrà altro tempo [per una genesi efficace di staminali retiniche utilizzabili a partire da limbari corneali]. Potrebbe essere più facile utilizzare le staminali del midollo rispetto a quelle limbari.

7 Secondo l’International Institute for Strategic Studies l’Italia nel 2014 è stata dodicesima al mondo per spese nella difesa. Le spese militari maggiori sono state effettuate lo scorso anno dagli Usa, dalla Cina, dall’Arabia Saudita e dalla Russia, *ndr*.

**Chi è Harminder Dua**

Il prof. Harminder Singh Dua è un ricercatore di alto livello nel campo oculistico ed è docente universitario8. È riconosciuto come esperto mondiale di superficie oculare.È attualmente direttore del Dipartimento di Oftalmologia e professore presso l’Università di Nottingham (Ospedale universitario *Queen’s Medical Centre National Health ServiceTrust*, UK). Già direttore del *British Journal of Ophthalmology* (2007-2014), è stato anche Presidente del *Royal College of Ophthalmologists* (2011-14) e della *European Association forVision and Eye Research Foundation* (EVERf, 2010-2014). Tra l’altro ha ricoperto la carica di Presidente di *EuCornea* (2011-12) e di EVER (*European Association for Vision and Eye Research*, 2008). È, inoltre, membro di due prestigiose organizzazioni internazionali quali *l’Academia Ophthalmologica Internationalis* e *l’American Ophthalmological Society*. Ha ricevuto numerosi premi e menzioni. Tra l’altro è stato annoverato dalla rivista *Ophthalmologist* tra i venti oculisti più influenti al mondo nel settore oculistico (2014) ed stato incluso con altri cinque oculisti tra i “Britain’s Top Doctors”(2010). Ha al suo attivo oltre 280 pubblicazioni scientifiche. Ha ricevuto oltre cento riconoscimenti accademici, onorificenze e ha tenuto numerose lezioni magistrali nel corso della sua carriera. Tra l’altro è membro onorario della *Pune Ophthalmological Societ indiana; Medical Contact Lens and Ocularsurface Society* (MCLOSA) inglese e della *fellowship* del *Royal College of Physicians* di Edimburgo.

Note:

8 Tra le sue pubblicazioni internazionali più recenti ricordiamo le seguenti: Agarwal A, Dua HS, Narang P, Kumar DA, Agarwal A, Jacob S, Agarwal A, Gupta A, "Pre-Descemet's endothelial keratoplasty (PDEK)", Br J Ophthalmol., 2014 Sep;98(9):1181-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304639. Epub 2014 Mar 21. Zaki AA, ElalfyMS, Said DG, Dua HS, “Deep anterior lamellar keratoplasty-triple procedure: a useful clinical application of the pre-Descemet's layer (Dua's layer)”, Eye (Lond), 2014Oct 31. doi: 10.1038/eye.2014.273. [Epub ahead of print]

**Riabilitazione visiva**

**La riabilitazione visiva nei LEA**

I nuovi Livelli Essenziali di Assistenza dovranno garantire a tutti gli ipovedenti corrette pratiche riabilitative

di Claudio Cassinelli

Presidente dell'Istituto David Chiossone, Genova

Il panorama italiano dei centri censiti dalle Regioni e dal Ministero della Salute è fortemente disomogeneo e problematico ed è, quindi, essenziale che si compia uno sforzo a tutti i livelli, compreso quello normativo, per arrivare a una situazione nazionale coerente e chiara. Lo svolgimento di questo convegno del 13 marzo20151 - intitolato “Prevenzione della cecità e riabilitazione visiva: dalle realtà territoriali agli standard internazionali” - in sede del Ministero della Salute e con la costante presenza del Direttore dott. Pietro Malara, della Direzione della Prevenzione Sanitaria, ci incoraggiano a credere nella possibilità di raggiungere quest’obiettivo. Mi rincresce, invece, che la relazione “Livelli Essenziali di Assistenza e riabilitazione visiva” annunciata nel programma, a cura della Direzione per la Programmazione Sanitaria, non si sia svolta, anche perché è l'argomento sul quale avevo da porre alcuni quesiti. Nel titolo del mio intervento ho voluto espressamente far riferimento ai ciechi e agli ipovedenti, per evitare che con la semplice espressione “riabilitazione visiva” si intendessero esclusivamente gli interventi rivolti al recupero parziale della funzione visiva, mentre intendo, in modo ampio, ricomprendere le attività rivolte al miglioramento delle capacità e delle autonomie della persona sia tramite l'utilizzo di un eventuale residuo visivo, sia con la compensazione degli altri sensi2. I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA3) attualmente in vigore prevedono la “riabilitazione del cieco” con due codici4 nelle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Non faccio commenti se non rilevare che non si tratta di una vecchia normativa: cito la tabella pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 28.1.20135. Nelle bozze in circolazione dei nuovi LEA sono state inserite due voci:

1)“riabilitazione del cieco o dell'ipovedente grave. Terapia delle attività della vita quotidiana. Per seduta individuale di 30 minuti, ciclo di 10 sedute”6;

2) “riabilitazione della funzione visiva negli ipovedenti. Per seduta individuale di 30 minuti, ciclo di 10 sedute”7. Mi pare un indubbio passo avanti, anche se piccolo. A questo punto però sorgono i quesiti. Primo:di quali tariffe si tratta? Le tabelle non riportano la colonna relativa. Secondo: c'è spazio per integrazioni? Come tutti sappiamo si potrebbero articolare queste voci ed enunciare in sintesi, quanto meno, una dozzina di prestazioni che riportino le principali categorie di interventi. Terzo: quali caratteristiche devono avere i centri abilitati all'erogazione di queste prestazioni? Tale questione è importante e merita un approfondimento. Devono sicuramente obbedire alla normativa specifica di riferimento per la materia ovvero il Decreto ministeriale 18.12.1997 (come modificato dal D.M. 10.10.1999)8. Ma credo debbano altresì essere in possesso dei requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi prescritti dal D.P.R.14.1.1997 per l'esercizio delle attività sanitarie9. Tale norma è, infatti, l'atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni che rappresenta il codice indispensabile per il conseguimento dell'autorizzazione e dell’accreditamento a svolgere attività sanitarie. Come abbiamo visto e sappiamo i centri di riabilitazione visiva censiti dal Ministero e analizzati nel Libro Bianco comprendono entità molto diverse: a un estremo si collocano strutture in ambito ospedaliero o, comunque, pubbliche e, dall'altro, situazioni effimere, episodiche e precarie. Da una parte centri sicuramente in possesso di tutti i requisiti prescritti dalle norme, dall'altro iniziative lontane da qualunque possibilità di autorizzazione al funzionamento, accreditamento e convenzionamento in ambito sanitario. Qui deve essere richiamato un concetto fondamentale riguardo il diritto dei cittadini disabili. La legge 833/1978, istitutiva del Servizio sanitario nazionale, stabilisce tra le finalità anche la riabilitazione degli stati di invalidità e di inabilità somatica e psichica10 e prevede prestazioni sanitarie di riabilitazione dirette al recupero funzionale e sociale dei soggetti affetti da minorazioni fisiche, psichiche o sensoriali, dipendenti da qualunque causa, erogate direttamente dalle strutture pubbliche o tramite centri convenzionati aventi i requisiti indicati dalla legge11. Credo quindi che dobbiamo esaminare le norme in via di emanazione sui LEA dal punto di vista del cittadino e del suo diritto a ricevere le prestazioni garantite dalla legge. Proprio affrontando il problema in quest'ottica emerge un grande equivoco e una distorsione introdotta nel sistema dalla legge 284/1997 che ha concesso finanziamenti alle Regioni per la realizzazione e la gestione di centri per l'educazione e la riabilitazione visiva da attuare mediante convenzione con centri specializzati, per la creazione di nuovi centri dove questi non esistano ed il potenziamento di quelli già esistenti. Tale norma infatti, se ha avuto il merito di affermare con la forza di una legge il concetto di riabilitazione visiva, ha per altro introdotto, anche concedendo finanziamenti finalizzati che nel tempo si sono dimostrati un ulteriore limite, un sistema separato, parallelo e incerto rispetto alle prestazioni che devono essere garantite dal Servizio sanitario nazionale. A commento qui ci starebbe una domanda: le organizzazioni dei ciechi quando hanno chiesto e ottenuto privilegi e norme speciali rispetto ad altre categorie, hanno davvero fatto gli interessi dei cittadini da loro tutelati o hanno inconsapevolmente e inavvertitamente introdotto dei limiti e delle differenziazioni nei diritti esigibili? Il limite dei finanziamenti finalizzati, che da tempo hanno perso il loro vincolo di destinazione e sono finiti negli indistinti fondi sanitari regionali e recentemente hanno registrato una riduzione vicina all'azzeramento, ha colpito tutti i centri, anche quelli pubblici, proprio perché il concetto e la pratica dei servizi di riabilitazione visiva non è entrata nella normale programmazione sanitaria nazionale e regionale. Ecco quindi un obiettivo chiaro non solo per i centri, ma soprattutto per le organizzazioni che difendono i diritti dei disabili visivi: battersi per il recepimento della riabilitazione visiva per i ciechi e gli ipovedenti nelle normali strutture di servizio garantite ai cittadini. I nuovi LEA vanno in questa direzione? Abbiamo detto che sembra ci sia un passo avanti, ma che questo andrebbe accompagnato, per rendere effettivo il diritto dei cittadini, da un chiarimento sui centri deputati che devono essere accreditati secondo le norme del Servizio sanitario nazionale. Le norme in discussione sui nuovi LEA introducono però anche un altro motivo di perplessità. L'articolo 1 della bozza di decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri prevede che a carico del Fondo sanitario nazionale ci siano: la prevenzione collettiva e sanità pubblica, l'assistenza distrettuale e l'assistenza ospedaliera, disciplinate rispettivamente ai Capi II, III e V. Manca nell'elenco il Capo IV che riguarda l'assistenza socio sanitaria: materia che viene definita oggetto di percorsi assistenziali integrati tra l'area sanitaria e quella dei servizi sociali (art.21). In questo ambito sono compresi anche gli interventi per i disabili (art. 27) che sono in ottima compagnia perché nello stesso Capo ci sono le cure domiciliari per i non autosufficienti (art.22 e 23); l'assistenza ai minori, alle donne alle coppie e alle famiglie (art.24); la neuropsichiatria infantile (art.25); la salute mentale (art.26); le dipendenze (art.28); i servizi residenziali e semiresidenziali extraospedalieri per disabili e anziani (articoli dal 29 al 35). È questa, quindi, un'area molto vasta nella quale convergono e concorrono le risorse del fondo sanitario nazionale e quelle sociali di competenza dei Comuni ed in particolare il fondo per le non autosufficienze. Un'area che è sempre stata oggetto di tentativi di definizione a partire dai decreti del Governo Craxi all'inizio degli anni ’80 all'indomani dell'istituzione del Servizio sanitario nazionale. Tutti coloro che operano in quest'area, e per quanto ci riguarda in particolare le organizzazioni dei disabili visivi, dovranno porre attenzione affinché questo difficile e controverso tema dell'integrazione dei servizi sanitari e sociali e della diatriba sulle risorse di competenza delle Aziende sanitarie o dei Comuni non significhi attenuazione e incertezza dei diritti a ricevere prestazioni tutt'ora garantite dalla legge istitutiva del Servizio sanitario nazionale.

Note:

1 Mi congratulo innanzi tutto per la sua organizzazione che, anche per la sede (l’Auditorium del Ministero della Salute), segna un importante progresso del Polo Scientifico e della IAPB Italia onlus, in linea con il ruolo che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha affidato al nostro Paese, punto di riferimento per la definizione degli standard internazionali di riabilitazione visiva: sarà questo l’obiettivo della Conferenza di Roma di dicembre prossimo.

2 Cfr. Delpino, Martinoli: Manuale di riabilitazione visiva per ciechi e ipovedenti, Franco Angeli, Milano, 2009.

3 Secondo il Ministero della Salute si tratta di “prestazioni e i servizi che il Servizio sanitario nazionale è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket), con le risorse pubbliche raccolte attraverso la fiscalità generale”, *ndr*.

4 93.78.1 e 93.78.2, con tariffe di 8,42 e 2,07 euro rispettivamente.

5 Suppl.Ord. n. 8 - Serie generale n. 23 - pag. 54.

6 Codice 93.78.1.

7 Codice 93.78.3.

8 Stabilisce i requisiti organizzativi, strutturali e funzionali dei centri di cui all’art. 2, comma 1 della legge 284/97.

9 G.U. n. 42 del 20.2.1997.

10 Art. 2, punto 4.

11 Art. 26.

**Riabilitazione visiva**

**La cartella elettronica e la riabilitazione domiciliare**

Aspetti tecnici di un percorso multidisciplinare: l’uso del pc a casapuò aiutare ad “allenare” l’area retinica ancora sana

di Valeria Silvestri

Polo Nazionale per la Riabilitazione Visiva, Roma

Grazie alla collaborazione tra il Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità e la Riabilitazione Visiva degli Ipovedenti-IAPB Italia onlus e la società NIDEK Technologies1 è stato sviluppato il progetto denominato *LIGHT* ovvero *Low vision Interactive Global Home Training* (esercizi domestici interattivi globali per gli ipovedenti, *ndr*). Si tratta di un sistema modulare e multifunzione che integra due applicativi software di NIDEK Technologies: *nLIFE* e *Eye Fitness*. Gli obiettivi dello sviluppo di questo sistema sono: gestire il soggetto ipovedente e il suo percorso riabilitativo con un approccio di tipo olistico (globale) con un’équipe multidisciplinare che ruota intorno al paziente con menomazione visiva; creare uno strumento di collegamento con gli altri centri di riabilitazione visiva esistenti per la condivisione di esperienze e competenze tra gli operatori sanitari, sulla base dei *reading centers*2 internazionali già esistenti, tramite la possibilità di connessione al sistema e la consultazione dei contenuti da remoto. Il sistema nasce, inoltre, dall’esigenza di poter avere uno strumento con il quale effettuare ricerca dati a fini amministrativi e scientifici nell’ambito della riabilitazione visiva. Infine, il sistema *LIGHT* offre la possibilità di eseguire la teleriabilitazione domiciliare. Nello specifico il sistema *nLIFE* si basa su un *database* medicale ovvero un archivio elettronico residente in un *server web*. È possibile accedervi tramite un qualsiasi dispositivo elettronico - quale pc, notebook, tablet - connesso alla pagina web mediante qualunque browser. L’operatore potrà, dunque, accedere *anLIFE* da qualunque dispositivo collegato alla rete internet attraverso le proprie credenziali di accesso. Via via che i dati vengono raccolti,questi vengono inviati direttamente al server remoto che li archivia. È dunque un sistema telematico composto da più applicativi; tra questi ci sono il calendario o *scheduler* perla programmazione e la pianificazione dell’attività assistenziale, la ricerca avanzata utile alla ricerca dei dati e la cartella clinica.

Una volta connessi all’indirizzo web dedicato, mediante *username* e *password*,è possibile accedere alla cartella elettronica sviluppata secondo un’architettura specifica. Questa cartella è suddivisa principalmente nelle seguenti sottosezioni (frutto della condivisione di un progetto riabilitativo di un’équipe multidisciplinare): dati disabilità, anamnesi, area psicologica, area sociale, analisi richieste, esame obiettivo, campo visivo, valutazione ortottica, riabilitazione, audit, conclusioni e diario clinico. La cartella contiene, inoltre, un’area dove è possibile visualizzare la lista degli esami che sono stati eseguiti dal paziente presso il centro di riabilitazione e la lista dei documenti portati in visione agli specialisti o rilasciati al paziente stesso. Una delle peculiarità più importanti della cartella è quella di consentire di comunicare e importare automaticamente dagli strumenti diagnostici i risultati di determinati esami. Ad esempio, si possono importare i valori che definiscono la stabilità del punto di fissazione retinico e la sensibilità retinica media analizzati tramite l’esame di microperimetria (svolto tramite il microperimetro MP-1 di NIDEK Technologies). La cartella clinica è caratterizzata dalla funzione storicità. Il sistema è in grado di rappresentare graficamente l’andamento delle variabili visuo-funzionali collezionate nel tempo (Fig.1) o di recuperarle sotto forma di elaborato scritto. L’applicativo di ricerca avanzata consente all’operatore del centro di riabilitazione visiva di impostare ricerche secondo determinati criteri e condizioni sulla maggior parte dei dati e delle informazioni contenute all’interno della cartella elettronica. Questo *tool* è in grado di filtrare i dati sulla base dei criteri selezionati e di esportarli, nonché di convertirli in fogli di calcolo per l’elaborazione degli stessi.

Oltre al sistema *nLIFE, LIGHT* integra un innovativo strumento a supporto della teleriabilitazione domiciliare denominato *EyeFitness*. I punti di forza di tale applicativo sono la possibilità di eseguire la stimolazione retinica direttamente a casa e il telemonitoraggio della riabilitazione da parte del riabilitatore. Ogni esercizio di stimolazione visiva che viene proposto al paziente può essere personalizzato. Per il settaggio e la customizzazione dei singoli esercizi lo specialista deve sottoporre il paziente a una visita specialistica impostando il protocollo di esercizi sulla base delle valutazioni ottenute e trasferisce il pacchetto riabilitativo su memoria USB, che viene consegnato al paziente. Il paziente, una volta arrivato a casa, inserisce la memoria USB nel proprio pc e, man mano che gli esercizi vengono eseguiti, lo specialista è in grado di telemonitorarne l’andamento del trattamento via web. In conclusione il sistema *nLIFE* appare un *tool* sempre fruibile e sicuro per la gestione e l’archiviazione dei dati anagrafici e clinici del paziente ipovedente in formato elettronico attraverso l’impiego di software in grado di elaborarli (su un *server web* esterno). Grazie alla funzione storicità è possibile eseguire un’analisi comparativa dei dati pregressi ed effettuare ricerche di larga scala tramite l’applicativo dedicato. D’altra parte *EyeFitness* consente di affinare l’approccio riabilitativo all’ipovedente, di telemonitorare la riabilitazione che può essere eseguita direttamente da casa. Questo consentirebbe a qualsiasi ipovedente di poter effettuare un protocollo di stimolazione visiva senza dover dipendere da amici e familiari per poter raggiungere il centro di riabilitazione visiva rappresentando dunque, un supporto all’indipendenza. Tutto ciò potrebbe, inoltre, tradursi nella riduzione dei costi relativi alla riabilitazione visiva.

Note:

1 *Branch* italiana della multinazionale NIDEK (sviluppo di strumenti e software per Oftalmologia). 2 Centri di lettura dei referti, *ndr*.

**Parliamo di**

**Gli ipovedenti tra passato,presente e futuro**

Un convegno presso l’Università Sapienza di Roma ha consentito di fare il punto sulle patologie, le nuove tecnologie e gli aspetti legali

di Angelo Mombelli

Direzione Nazionale Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB Italia onlus

Presso l’università Sapienza di Roma si è svolta la terza edizione del convegno sull’ipovisione. L’edizione2015 del convegno “Ipovedenti tra passato, presente e futuro” si è svolta con successo il 14 febbraio presso l’Aula Magna dell’Università Sapienza di Roma: inaspettata è stata l’affluenza, maggiore rispetto alle scorse edizioni ed ampia la soddisfazione dei partecipanti. Il convegno, proposto dalla Commissione Nazionale Ipovedenti dell’UICI, è stato organizzato in collaborazione con l’Università Sapienza e la Sezione Italiana dell’Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità, che ha sostenuto gran parte delle spese organizzative. Uno dei temi nevralgici dell’incontro è stata la discussione delle prassi di valutazione clinica della minorazioni visive basate unicamente sull’acuità e sul campo visivo, senza tenere conto di tutte quelle variabili visive che determinano ed aggravano la disabilità. La valutazione clinica dell’ipovisione, ancorché scientificamente valida, è infatti un campo minato: non esistono leggi che prendano in considerazione tutte quelle variabili che concorrono a determinare la reale condizione visiva dell’ipovedente; a questo vuoto legislativo si aggiunge l’inadeguatezza degli strumenti: basti pensare che vengono ancora utilizzate versioni antiquate dell’ottotipo, non idonee per una corretta valutazione del residuo visivo. Va infine considerato che gli accertamenti effettuati dall’Inps non sono omogenei su tutto il territorio nazionale: un aspetto non certo marginale che rende ancor più ingarbugliato il quadro dei problemi sull’argomento. Come sempre, particolarmente coinvolgenti sono stati i racconti di esperienze di vita presentati dalle stesse persone ipovedenti: una relazione specifica ha affrontato le difficoltà, sotto l’aspetto psicologico, di tutti quei genitori che si trovano ad affrontare l’ipovisione del proprio figlio; altre hanno toccato temi quotidiani, meno delicati, ma altrettanto significativi, inerenti l’autonomia e la mobilità delle persone ipovedenti. Le esperienze di vita quotidiana esposte da due componenti della Commissione nazionale ipovedenti (Giovanni Ciprì e Marina Tescari, *ndr*) hanno impressionato i medici presenti, ribadendo quanto sopra, ovvero le necessità di un diverso approccio alla valutazione della minorazione visiva; al di là di questo, i racconti dei nostri hanno messo in evidenza anche la necessità di far conoscere alla cittadinanza la differenza tra cecità e ipovisione,poiché è dall’ignoranza di questa sostanziale differenza che sorgono le polemiche inerenti i cosiddetti falsi ciechi. E a farne le spese sono proprio le persone ipovedenti. Infine, si è parlato di tecnologia, oggi più che mai strumento di autonomia e di integrazione; anche in questo campo i lati oscuri non mancano: la battaglia per far sì che la legge Stanca (in vigore ormai da quindici anni) sia correttamente applicata non si è ancora conclusa. Dopo tante criticità, anche qualche notizia positiva: il nostro Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità e la Riabilitazione Visiva, grazie alle iniziative intraprese, è ormai diventato un interlocutore fisso del Ministero della Salute e punto di riferimento a livello internazionale per la riabilitazione visiva. Prova ne sono i numerosi riconoscimenti ottenuti in questi anni. Eccoci giunti al termine della cronaca dell’evento: un elenco forse, ma che ha il merito di evidenziare i problemi sul tappeto e suggerirci prospettive di azione per risolverli. Il tutto, comunque, si è chiuso con un arrivederci alla quarta edizione nel 2016.

**Parliamo di**

**Il pittore della luce**

Turner: una vita tra rappresentazione artistica, interessi scientificie ricerca spirituale

di Micaela Ariani

Un aneddoto racconta che William Turner,non ancora ventenne, per fissare nei suoi occhi l’immagine della furia dei marosi si fece legare sull’albero maestro di un veliero che solcava il mare in tempesta. Il giovane pittore riproduce così fedelmente le burrasche marine che sono in molti a credere si tratti di scene da lui vissute in prima persona. Eppure le opere degli ultimi 25anni di vita di questo maestro del pennello, morto nel 1851 all’età di 76 anni, sono visionarie e rivoluzionarie. Turner, un film di Mike Leigh, celebra proprio gli ultimi due decenni di vita del pittore; ma sono gli anni dell’infanzia e della giovinezza a segnarlo per sempre. Joseph Mallord William Turner nasce a Londra il 23 aprile 1775. A undici anni perde la sorella minore Hèlene, sua compagna di giochi. Lo stesso anno il padre lo manda ad abitare presso lo zio materno, in una cittadina affacciata sul Tamigi (la madre, infatti, soffre da tempo di gravi disturbi psichici e non lo riconosce nemmeno come figlio). Affascinato dai riflessi di luce e colore che vede vibrare sul fiume, William studia fin da ragazzo la tecnica dell’acquerello per riprodurne l’effetto su tela. L’acqua è elemento essenziale della sua pittura già dalle prime opere che espone nella vetrina del negozio del padre, barbiere e commerciante di parrucche. Turner cresce introverso e solitario, in continua rivalità con il contemporaneo pittore inglese Constable. Pochissimi amici e un unico confidente: il padre, a cui resta legato da un affetto infantile. Indifferente e scostante nei confronti delle due figlie avute dalla compagna, Turner non si sposerà mai. Instancabile viaggiatore, all’inizio del 1800, soggiorna alcuni mesi a Parigi, dove studia i capolavori del Louvre. Riparte poi per visitare l’Egitto e la mitica isola di Rodi. Ma è solo dopo aver visto le Alpi, il Monte Bianco, Venezia, Roma e Napoli, che il suo stile cambia: luce e colori diventano i veri protagonisti. Quando la madre viene rinchiusa in manicomio, il pittore propone al padre di vivere insieme. Negli anni il barbiere impara a mescolare i colori e a preparare le tele per il figlio, come un perfetto assistente di studio. La morte dell’amato genitore dopo trent’anni di convivenza getta William Turner in una inconsolabile disperazione. L’ossessione per il carattere mutevole della luce diviene caratteristica fondamentale di gran parte delle sue opere.

Appassionato di scienza, Turner approfondisce e condivide “La teoria dei colori” di Johann Wolfgang von Goethe, concentrando la propria attenzione sulla maniera in cui la luce cambia gli oggetti e le vedute. Convinto che la luce rappresenti l’emanazione dello spirito divino, l’artista nei suoi ultimi quadri - come nel celeberrimo “Pioggia, vapore e velocità” -trascura di rappresentare oggetti solidi e i loro dettagli, concentrandosi sui riflessi dell’acqua, del cielo e del fuoco. Le sue pennellate diventano vorticose1. Alcuni hanno ipotizzato che soffrisse di disturbi oculari, anche se non è mai stato trovato un riscontro oggettivo in questo senso. Universalmente soprannominato “il pittore della luce”, ricercò fino all’ultimo un modo di esprimere la spiritualità nel mondo, usando colori ad olio brillanti per evocare un’impressione di luminosa purezza. Ormai anziano, sempre più eccentrico, visionario ed incompreso, poco prima di morire disse: “The sun is God” (“Il sole è Dio”).

Note:

1 Sebbene questi lavori sembrino precorrere la pittura impressionista, è lo stesso Monet a dire: “In passato ho amato molto Turner, oggi lo amo molto meno. Perché? Ha messo troppo colore”.

**Libri**

**Avvisi ai lacrimanti**

I consigli di un oculista da Wells fino a Pirandello

di Paolo Turchetti

Medico oculista

Ho sempre avuto in uggia le ideologie normalizzanti. Pinocchio che diventa un ragazzo come tutti gli altri, la correzione del mancinismo, il lavaggio del cervello, l’abiura di Galileo, il pensiero unico, la moda di precetto, la boria verso *Semmelweis*1, son tutte faccende che mi recano sensi di mestizia e di ripulsa. Anche nella mia pratica medica il concetto di normalità non mi suona sempre e necessariamente salute e benessere. Il pirandelliano Mattia Pascal, caparbiamente sottrattosi ad ogni tentativo di detorsione del suo strabismo, di fronte ad una scena familiare che rifiuta, ricorda beato: “Ah quel mio occhio, in quel momento quanto mi piacque! Per disperato, mi s’era messo a guardare più che mai altrove, altrove per conto suo”. E nel racconto “Il paese dei ciechi” di H.G. Wells i medici del posto, ciechi anch’essi e da oltre una dozzina di generazioni usi a riconoscere agli occhi il solo compito di piangere, sentenziano che le anomalie e le stranezze comportamentali di quell’ospite che vede siano dovute proprio a irritazione e distrazione encefaliche indotte dalla vista, sicché stabiliscono una drastica cura riabilitativa: l’espianto di entrambi i globi oculari. Con questo non voglio sostenere che Pirandello e Wells, con le loro metafore oftalmologiche, suggeriscano la relatività e la inadeguatezza di alcuni medicali interventi preventivi e terapeutici, ma solo insistere a procedere prudenti nel soccorrere la “messa a norma” delle umane funzioni, vista compresa. E così, armato di cautela e persuaso da personale ed altrui esperienza, confido nelle seguenti occasioni o regole di opportunità a sottoporsi a controllo oculistico:

1) alla nascita, per escludere malformazioni;

2) intorno ai 3 anni e, periodicamente, durante l’intera scuola dell’obbligo, per valutare l’armonico sviluppo morfologico e funzionale visivo;

3) prima dell’avviamento al lavoro, per le relative idoneità e misure profilattiche contro le oftalmopatie professionali;

4) sui 40 anni, all’epoca dell’insorgenza della presbiopia;

5) ad ogni età e comunque sempre dopo i 50-60anni, secondo esigenze individuali e pareri dellospecialista2.

Note:

1 Ostetrico ungherese, di nome Ignaz Philipp (Budapest 1818 - Vienna 1865). Fu professore presso l'università di Budapest (1855) e, molto prima di Pasteur, chiarì in modo inequivocabile la natura batterica dell’agente eziologico della febbre puerperale, sebbene non fosse creduto dalla comunità di medici, *ndr*.

2 Testo estratto dal volume Orbi et Urbi, copia fuori commercio distribuita in occasione del congresso “Urgenze oftalmologiche: dalla diagnosi alla terapia” (Roma, 24 ottobre 2014, presso il CNR). Testo riprodotto per gentile concessione dell’autore, *ndr*.

**News dall’Italia**

Alessandro Algenta

**IN ITALIA LA SANITÀ È MIGLIORATA, MA TROPPE DISPARITÀ REGIONALI**

**Presentato a metà gennaio un nuovo rapporto Ocse presso il Ministero della Salute. Bisognerebbe puntare maggiormente alla prevenzione e alla corretta gestione delle malattie croniche**

Se l’assistenza sanitaria italiana ha fatto significativi passi in avanti negli ultimi decenni, permangono però forti disparità tra le regioni. Inoltre, nel suo sistema sanitario l’Italia dovrebbe mettere al primo posto la gestione delle malattie croniche e la prevenzione. È quanto si legge in un nuovo rapporto Ocse1 presentato lo scorso 15gennaio presso il Ministero della Salute. Nonostante l’aumento delle malattie croniche, l’Italia sta “facendo progressi piuttosto lenti verso un modello sanitario in cui la gestione delle patologie croniche e la prevenzione siano in prima linea. L’Italia spende, ad esempio, meno di un decimo dell’Olanda e della Germania per l’assistenza preventiva”. Gli indicatori di salute della popolazione italiana sono tra i migliori nell’area Ocse (ci si riferisce principalmente a Europa, Nord America, Australia e Giappone). L’Italia risulta al quinto posto come aspettativa di vita alla nascita. I tassi di mortalità inseguito di ictus o infarto sono ben al di sotto della media dei Paesi benestanti considerati. I tassi di ricovero ospedaliero in Italia variano significativamente a seconda delle regioni. Dunque, prosegue l’Ocse, “sono necessari sforzi per sostenere le regioni e le provincie autonome più deboli affinché possano erogare servizi di alta qualità. È necessario sviluppare un approccio più omogeneo ed ambizioso per monitorare e migliorare la qualità a livello nazionale. Un’infrastruttura informativa meno frammentata aiuterebbe a valutare meglio la qualità dell’assistenza sanitaria”. Negli ultimi anni il settore sanitario ha subito forti pressioni di contenimento della spesa. Mentre il nostro Paese fornisce mediamente un’assistenza sanitaria di qualità a un costo relativamente basso, la crisi economica l’ha messa a dura prova. A ciò si aggiunge il problema dell’invecchiamento demografico della popolazione. Quindi l’Ocse raccomanda all’Italia di assicurare un’applicazione più omogenea a livello regionale delle iniziative nazionali per la qualità e i requisiti minimi, includendo l’assistenza primaria e assistenziale. Bisogna, infine, ampliare le “reti per l’assistenza territoriale e gli ospedali di comunità su tutto il territorio nazionale” puntando, si conclude, “all’assistenza agli anziani, ai pazienti che presentano morbosità multiple e al coordinamento delle cure”.

Note:

1Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico.

**AL MINISTERO DELLA SALUTE È NATA L’UNITÀ DI CRISI**

**Servirà per interventi urgenti riferibili alle prestazioni del Servizio Sanitario Nazionale**

“Curare” e prevenire le cattive pratiche che si possono verificare nel Sistema Sanitario Nazionale. È questo il fine dell’Unità di crisi permanente nata lo scorso 27 marzo presso il Ministero della Salute. Il Ministro Beatrice Lorenzin ha firmato, infatti, il suo decreto istitutivo: servirà per gli interventi urgenti, laddove sia richiesta rapidità di risoluzione di gravi casi relativi alle prestazioni del sistema sanitario pubblico. “L’attivazione dell’Unità di crisi - spiega il Dicastero della Salute in una nota - permetterà di rendere più efficace e tempestiva l’azione degli organismi ministeriali e delle altre istituzioni coinvolte”. Inoltre consentirà di programmare meglio gli interventi necessari e, pertanto, di prevenire le cattive pratiche sanitarie (dovute a disorganizzazioni, ritardi od omissioni).Presieduta dal Ministro o da un suo delegato, l’Unità di crisi del Ministero della Salute è così composta: 1) in rappresentanza delle Regioni l’assessore regionale Antonio Saitta; 2) il Commissario dell’Istituto Superiore di Sanità Gualtiero Ricciardi; 3) il Comandante dei NAS (Nuclei antisofisticazioni e sanità dei carabinieri); 4) il Direttore Generale di AGENAS (Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali); 5) il Direttore Generale della programmazione sanitaria del Dicastero della Salute.

**SE LA SANITÀ ITALIANADIVENTA PIÙ ELETTRONICA**

**Solo il 13% della popolazione sarebbe dotato di un fascicolo elettronico attivo e solamente il 6% delle cartelle cliniche risulta dematerializzato**

Si scrive “fascicolo sanitario elettronico (FSE)” e si intende una carta sanitaria dotata di chip su cui vengono caricati tutti i dati sanitari: dai referti medici all’esito delle visite specialistiche fino alla prenotazione degli esami. Insomma, una notevole comodità per il cittadino e un accesso più semplice ai dati sanitari da parte dei medici che devono effettuare una visita. Senonché solo il 13% della popolazione italiana sarebbe dotata di un fascicolo attivo, con in testala popolazione della Lombardia, dove circa sei milioni di persone ne farebbero già uso. Seguono, a distanza, la Toscana e la regione autonoma di Trento (ma ci sono anche l’Emilia Romagna e la Sardegna). In tutte le altre regioni il fascicolo sanitario elettronico è in fase di realizzazione, in sperimentazione o è genericamente previsto. “Uno dei problemi principali da affrontare - si legge in un documento della Presidenza del Consiglio dei Ministri intitolato ‘Strategia per la crescita digitale’ - per arrivare ad una completa diffusione del FSE rimane il livello di informatizzazione delle aziende sanitarie sul territorio: l’Osservatorio sulla sanità elettronica del Politecnico di Milano segnala infatti che solo il 6% delle cartelle cliniche in Italia è dematerializzato”. Ora il governo italiano intende dare un’accelerata decisa: entro novembre 2015 (salvo proroghe)tutte le aziende locali dovranno, ad esempio, rendere disponibili i referti in formato digitale. Vengono indicate però anche altre scadenze: se il Fascicolo sanitario elettronico dovrebbe diventare una realtà diffusa entro il biennio 2016-’17, per le ricette digitali e la dematerializzazione dei referti e cartelle cliniche si punta, di fatto, al prossimo anno. Per poter effettuare su ampia scala prenotazioni di visite ed esami in tutte le strutture via internet bisognerà aspettare, invece, il 2017. Questo passaggio comporterà, nonostante gli investimenti iniziali, “consistenti risparmi sulla spesa pubblica”.

**QUANDO LA CORNEA È PROTAGONISTA**

**Dal 19 al 21 febbraio si è tenuto presso il Policlinico A. Gemelli il XIX Congresso Nazionale della Società Italiana Trapianto di Cornea**

La cornea è “salita” sul grande “palcoscenico scientifico internazionale”. Dal 19 al 21 febbraio2015 si è tenuto, presso l’Università Cattolica del Sacro Cuore-Policlinico A. Gemelli di Roma, il XIX Congresso Nazionale della Società Italiana Trapianto di Cornea (Sitrac)2. Molti esperti di alto

livello si sono incontrati per illustrare e discutere di tutte le novità più interessanti riguardo alla superficie oculare, alle sue patologie e alle ultime terapie. In totale sono stati stimati circa 800 partecipanti. Si è parlato anche di cheratoplastica e delle nuove tecniche di trapianto parziale (“lamellare”). Tra gli altri argomenti trattati c’è stato il cheratocono e la tecnica del *cross-linking* per rinforzare la cornea e contenerne la deformazione. Ci sono stati, inoltre, interventi sull’utilizzo delle cellule staminali (ad esempio in caso di causticazioni), di traumi oculari e complicazioni legate agli interventi chirurgici. Non poteva naturalmente mancare la chirurgia in diretta, già proposta in precedenti occasioni: sono stati trasmessi dal Policlinico Gemelli diversi interventi anche effettuati con tecniche innovative. Tra le letture magistrali segnaliamo quella di Harminder S. Dua3, docente presso l’Università di Nottingham (Inghilterra), che ha individuato uno strato corneale che prende il suo nome. Sono innumerevoli gli argomenti trattati, tra cui il glaucoma. La relazione del prof. Emilio Balestrazzi (già Direttore della Clinica Oculistica Policlinico A. Gemelli di Roma) e della dott.ssa Ilaria Giannico ha evidenziato come questa patologia rappresenti “un fattore di rischio elevato per il fallimento del trapianto di cornea e per il rigetto”. Infatti - a tre anni dall’intervento chirurgico - si registra il 71% di sopravvivenza del lembo corneale trapiantato nei glaucomatosi contro l’89%4. Inoltre, “il glaucoma costituisce una delle complicanze post-operatorie più frequenti dopo la cheratoplastica perforante (PKP)” (trapianto a tutto spessore), mentre minori rischi si corrono con i trapianti lamellari anteriori e quelli endoteliali. Anche precedenti traumi oculari e la cheratopatia bollosa costituiscono fattori di rischio di un glaucoma post-operatorio (PKP), così come l’infiammazione post-operatoria, infezioni erpetiche, ulcere e perforazioni corneali nonché la chirurgia concomitante5. “Le nuove tecniche di trapianto corneale lamellare offrono il vantaggio di modificare minimamente l’architettura angolare (con minore rischio di glaucoma, *ndr*); l’utilizzo della tecnologia laser a femtosecondi consente di variare la geometria del lembo donatore e del letto ricevente, con minore necessità di suture e la possibilità di utilizzo di colle tissutali”. Per quanto riguarda il laser a femtosecondi per correggere, ad esempio, la miopia la relazione più analitica è stata quella del prof. Leonardo Mastropasqua (Università G. d’Annunzio di Chieti-Pescara), che ha parlato, in particolare, della sua applicazione nella chirurgia rifrattiva intrastromale laser (creazione del *flap* ovvero dello sportello corneale). Nella nuova era della chirurgia questo tipo d’intervento laser è, ha assicurato Mastropasqua,“minimamente invasivo”, “indolore” ed “estremamente preciso e stabile nelle correzioni delle miopie elevate”. Inoltre consente una migliore preservazione delle caratteristiche biomeccaniche della cornea nonché della sua qualità ottica (proprietà polarimetriche dello stroma).Dal canto suo il prof. Luca Buzzonetti ha tenuto una relazione sulla “ricerca del piano profondo nella cheratoplastica lamellare anteriore: procedura femtoassistita”, dunque che richiede l’ausilio del laser a femtosecondi (ultrarapido). In particolare il Direttore della Clinica Oculistica dell’Ospedale Bambino Gesù di Roma si è concentrato su una tecnica chiamata *Big-Bubble Full Femto* (BBFF)6.

Note:

2 Il congresso è stato realizzato con il patrocinio del ministero della Salute, di Roma Capitale e dell’Università Cattolica del Sacro Cuore. Ha ricevuto, inoltre, il Patrocinio della Società Oftalmologica Italiana (SOI); AICCER - Associazione Italiana di Chirurgia della Cataratta e Refrattiva, EUCORNEA - European Society of Cornea & Ocular Surface Disease Specialists; SIGLA - Società Italiana Glaucoma; AIMO - Associazione Italiana Medici Oculisti.I coordinatori del Congresso sono stati L. Mosca, An. Balestrazzi, L. Buzzonetti, A. Pocobelli, L. Spadea e C. Tamburrelli. La Sitrac ha come presidente P. Rama e vicepresidente M. Busin. Tra i presidenti onorari si annovera E. Balestrazzi e tra i consiglieri L. Mastropasqua.

3 intervistato in questo numero, *ndr*

4 A causa della pressione oculare elevata si ha un’alterazione della pompa endoteliale, così come i farmaci ipotonizzanti e i loro conservanti possono aumentare l’infiammazione e il rischio di rigetto.

5 vitrectomia, trapianto di lentina intraoculare, chirurgia ricostruttiva del segmento anteriore.

6 Il congresso è stato realizzato con il patrocinio del Ministero della Salute, di Roma Capitale e dell’Università Cattolica del Sacro Cuore, presso la quale si è svolto. Ha ricevuto, inoltre, il Patrocinio della Società Oftalmologica Italiana (SOI); AICCER - Associazione Italiana di Chirurgia della Cataratta e Refrattiva, EUCORNEA - *European Society of Cornea & Ocular Surface Disease Specialists*; SIGLA - Società Italiana Glaucoma; AIMO - Associazione Italiana Medici Oculisti. I coordinatori del Congresso sono stati L. Mosca, An. Balestrazzi, L. Buzzonetti, A. Pocobelli, L. Spadea e C. Tamburrelli. La Sitrac ha come presidente P. Rama e vicepresidente M. Busin.

**News**

**Quel *cross-linking* che salva la cornea**

Il *cross-linking*7è un trattamento efficace per il cheratocono, ammesso che la diagnosi sia precoce. Parola del Prof. Aldo Caporossi, Direttore della Clinica Oculistica del Policlinico Agostino Gemelli di Roma, intervenuto in occasione dell’ultimo Congresso della Sitrac (Società Italiana Trapianto di Cornea) del quale è stato Presiden te. A livello di prevenzione che cosa si può fare col cheratocono? Per tutta la vita ho visto i genitori di bambini affetti dacheratocono che mi chiedevano: “Che cosa si può fare?”. Noi rispondevamo loro: “Speriamo che non sia cattivo questo cheratocono!”. Cioè era una malattia che si evolveva indipendentemente da qualunque cura noi avessimo voluto mettere in atto. Oggi il *cross-linking* ci consente di bloccarne l’evoluzione: il processo è simile a quello a cui si ricorre inamidando un collo di camicia.

**In cosa consiste esattamente?**

La metodica del *cross-linking* consiste nell’indurire la cornea e bloccare, quindi, la progressione del cheratocono8. Questo, nei prossimi anni, significherà vedere molti meno interventi per cheratocono nelle nostre sale operatorie: questa malattia sarà arrestata prima. Ciò significa che è importante la diagnosi precoce. Vedere che, nei prossimi anni, riusciremo a sconfiggere questa malattia è motivo di grande soddisfazione. Noi stiamo sviluppando un *cross-linking* topografico, correttivo dell’astigmatismo. Con questa metodica non solo possiamo correggere il cheratocono, ma possiamo anche correggere una parte dei difetti di vista. [Alla Sitrac 2015] ho presentato i nostri primi risultati. Fare *cross-linking* significa bloccare la malattia, ma non ce la facciamo quando questa è troppo avanzata9.

**Quand’è il caso di ricorrere al *cross-linking***10?

È il caso di farlo tutte le volte che c’è progressione: noi dobbiamo evitare che ci sia un peggioramento e dobbiamo evitare che si perda la capacità funzionale. Quindi la battaglia si deve fare sempre quando c’è progressione; ma dobbiamo riflettere se farla o meno quando il cheratocono si è già stabilizzato. A 20 anni questa patologia peggiora in circa il 35% dei pazienti, a30 in un 10%, mentre a 12 anni peggiorano un po’ tutti.

**Altre strade tipo le lenti a contatto “curative” sono percorribili?**

No, le lenti a contatto non sono mai curative. Chi riesce a portarle viene corretto e può allontanare l’idea dell’intervento perché vive bene, ma non curano niente a livello corneale. L’azione della lente a contatto finisce nel momento in cui la si leva: l’occhio torna come prima.

**Invece il *cross-linking* fa uso anche di una sostanza naturale come la riboflavina e dei raggi ultravioletti…**

Certo! È un sistema che serve a compattare, per fare a livello corneale il *cross-linkaggio* di un tessuto. L’altro *cross-linkaggio* più eseguito al mondo è il “cemento” del dentista (o le resine che vengono polimerizzate con i raggi ultravioletti, *ndr*). Le sostanze sono diverse, ma nella cornea dobbiamo indurire mantenendo la trasparenza; quindi è un gioco enormemente più complicato.

**Quanto si riesce a contenere la tendenza della cornea a diventare conica**?

Nel momento in cui oggi abbiamo un 4% di ritrattati,questo le dice che il successo è altissimo.

**Il trattamento quanto dura?**

Oggi, con un cross accelerato, si può fare un *cross-linking* in 20 minuti (con le vecchie macchine ce ne mettevamo 40 e avevamo qualche problema in più): l’accelerato probabilmente ha portato anche un ultravioletto molto più“selettivo” e uniforme. Qualcosa è sicuramente migliorato: gli strumenti si sono sicuramente evoluti rispetto a quello che io stesso avevo costruito anni fa in un’industria di Firenze (Caporossi-Baiocchi-Mazzotta), che è stato venduto in tutto il mondo; noi avevamo la proprietà intellettuale, ma non abbiamo mai avuto alcun interesse commerciale.

**I raggi ultravioletti possono causare dei problemi a livello corneale?**

Possono creare dei problemi soprattutto quando li usiamo per il *cross-linking*: tutto va saputo dosare e, come tutte le cose, dalla medicina dobbiamo ottenere qualche cosa che non deve essere mai troppo lontano dal reale beneficio. I benefici sono, in questo caso, superiori in modo stravolgente: se decidiamo di trattare un bambino di 12 anni vuol dire che abbiamo due certezze. Primo, che il bambino vede bene ma dopo due anni non vedrà più [se il cheratocono non viene trattato, *ndr*]; secondo, abbiamo moltissimi casi in cui abbiamo ottenuto degli ottimi risultati senza avere alcuna complicazione.

**A livello corneale quali sono i problemi più comuni che vi trovate ad affrontare?**

A livello corneale noi ci troviamo ad affrontare una patologia di tutti i giorni corneale infettiva (cheratiti, congiuntiviti virali, cheratocongiuntiviti, ecc.), che deve essere curata; talvolta, anche se curata porta a una perdita di trasparenza della cornea - se è diventata opaca anche con una chirurgia sostitutiva -. Poi ci troviamo ad affrontare tutte quelle situazioni post-trauma: perdita di trasparenza per colpa della cicatrice, deformazione della cornea (con formazione di astigmatismo irregolare, ecc.).Queste sono persone che noi dobbiamo avviare sicuramente a una chirurgia: qualche volta anche al laser, ma più spesso a una chirurgia lamellare o perforante (quindi a un vero e proprio trapianto). Poi ci troviamo ad affrontare tutte quelle condizioni che portano al trapianto di cornea: le malattie della parte anteriore del tessuto corneale, dal cheratocono a tutti i traumi e a tutte le infezioni; fino alle malattie della parte posteriore della cornea, che sono quelle che danneggiano l’endotelio e che, in qualche modo, sono più spesso trasmesse per via ereditaria (ci sono persone che hanno una predisposizione, in cui una parte di questo tessuto corneale più debole). Gran parte dei problemi corneali sono dovuti a traumatismo post-chirurgico, ad esempio in pazienti che si operano di cataratta; se la chirurgia è lunga possono avere problemi alla cornea che possono richiedere un trapianto: quando noi entriamo dentro l’occhio rischiamo di danneggiare le strutture… la stessa necessità di mantenere il volume dell’occhio iniettando dei liquidi [durante l’intervento chirurgico] ci costringe ad avere dei flussi all’interno dell’occhio che, già da soli, danno dei leggeri problemi corneali.

**Soprattutto negli Usa si fa uso anche di cornea artificiale…**

La cornea artificiale è il “cavallo” che abbiamo inseguito. Ho adoperato io stesso la cornea artificiale, che però non ha dato grandi risultati. Oggi per cornea artificiale si intende qualcosa che assomiglia al vecchio intervento di cheratoprotesi: si inserisce un pezzo di plastica nell’ambito del tessuto corneale; ma sono casi disperati, laddove un trapianto [di cornea naturale] non reggerebbe. Altrimenti si propende per un trapianto,magari utilizzando cellule staminali o facendo ricorso a cornee con cellule tipizzate (studiate apposta per il singolo paziente). Si cerca, comunque, di evitare di mettere un pezzo di plastica nell’occhio perché la sopravvivenza, nel lungo periodo, è sempre molto poco buona.

**Con le staminali quali risultati si sono ottenuti?**

Con le staminali abbiamo ripreso a lavorare con due banche di tessuti. Le staminali, ad oggi, non risolvono il problema, ma aiutano a risolverlo, in quanto preparano l’occhio a un trapianto sicuro. Se noi operiamo un occhio molto danneggiato, con dei vasi sanguigni, trapiantare è come mettere una rosa nel deserto: il lembo si secca. Se noi, invece, con le cellule staminali riusciamo prima a curare la malattia del paziente, allora abbiamo molte più possibilità che ci sia un attecchimento e una sopravvivenza [del lembo corneale]. Oggi la cellula staminale ha questo scopo: migliorare la *performance* dell’intervento oculistico. *(g.g.)*

Note:

7 Deformazione della cornea, che da sferica diventa conica, provocando in genere diminuzione del visus, astigmatismo e miopia spesso elevata. Epidemiologia. Il cheratocono è una condizione relativamente rara, ma costituisce la causa più frequente di trapianto di cornea nei Paesi occidentali. Dalla letteratura emerge una prevalenza approssimativa di un caso ogni 2.000 persone (Treccani), *ndr*

8 Deformazione della cornea, che da sferica diventa conica, provocando in genere diminuzione del visus, astigmatismo e miopia spesso elevata. Epidemiologia. Il cheratocono è una condizione relativamente rara, ma costituisce la causa più frequente di trapianto di cornea nei Paesi occidentali. Dalla letteratura emerge una prevalenza approssimativa di un caso ogni 2.000 persone (Treccani), *ndr*

9 Tra i vari studi si possono consultare Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A., “Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients”, Cornea. 2012 Mar;31(3):227-31 (la ricerca “ha dimostrato un significato e rapido miglioramento funzionale nei pazienti pediatrici con meno di 18anni colpiti da cheratocono progressivo”. Inoltre “si sono ottenuti in età pediatrica una buona risposta funzionale e una stabilizzazione del cheratocono in seguito a cross-linkingcorneale con un follow-up di 36 mesi”). In uno studio precedente (Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, “Age-Related Long-Term FunctionalResults after Riboflavin UV A Corneal Cross-Linking”, J Ophthalmol. 2011;2011:608041. doi: 10.1155/2011/608041. Epub 2011 Aug 4) si era sostenuto che “il trattamentoha assicurato la stabilizzazione del cheratocono nel lungo periodo in oltre il 90% dei pazienti trattati”. Dunque il trattamento con riboflavina associata a raggi UVA, hanno concluso i ricercatori, “dovrebbe essere la prima scelta terapeutica nel cheratocono progressivo, in particolare in età pediatrica e in pazienti con meno di 26 anni”, *ndr*

10 Il *cross-linking* è un trattamento che serve a migliorare la stabilità meccanica degli strati corneali: viene effettuato un collegamento fisico incrociato delle fibre di collagene della cornea. Infatti vengono creati dei legami chimici addizionali all’interno dello stroma corneale ricorrendo a una fotopolimerizzazione localizzata che rafforza il tessuto. Le radiazioni UV-A, in combinazione con una somministrazione di un *medio-cross* (soluzione di riboflavina/dextrano) come fotosensibilizzatore, generano dei singoletti d’ossigeno e dei radicali superossidi, ndr una fotopolimerizzazione localizzata che rafforza il tessuto. Le radiazioni UV-A, in combinazione con una somministrazione di un *medio-cross* (soluzione di riboflavina/dextrano) come fotosensibilizzatore, generano dei singoletti d’ossigeno e dei radicali superossidi, *ndr*.

*News*

*L’IPOVISIONE E LA RIABILITAZIONEA CONVEGNO*

Presso il Ministero della Salute il 13 marzo si è fatto il punto sulla definizione degli standard riabilitativi. Persiste il problema della riduzione dei fondi L’astro della riabilitazione visiva ha “brillato”per un giorno presso l’auditorium del Ministero della Salute, in occasione di un convegno che si è tenuto il 13 marzo 2015, organizzato dall’Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB Italia onlus assieme al Polo Nazionale per gli ipovedenti (che si trova al Policlinico A. Gemelli). L’evento ha consentito di fare il punto sulla necessità di una definizione di standard riabilitativi a livello mondiale. Inoltre è stata presentatauna cartella clinica informatizzata per gli ipovedenti (la riabilitazione visiva può essere eseguita anche in casa propria grazie a un nuovo programma informatico che consente agli specialisti di seguire il *training* da remoto)11. Un efficace percorso riabilitativo consente a chi abbia subito un grave danno a livello oculare di sfruttare al meglio il proprio residuo visivo, migliorando la propria qualità della vita.“La riabilitazione visiva - ha osservato l’avv. Giuseppe Castronovo, Presidente della IAPB Italia onlus e fondatore del Polo Nazionale - non è ancora diventata un elemento culturale né degli oculisti né del mondo politico”. “La nostra attività persuasiva deve essere, quindi, quella di convincere le autorità governative, tra cui il Ministro della Salute: vogliamo invitarlo ad affrontare la questione della riabilitazione visiva, in modo tale che tutti i centri abbiano il supporto finanziario necessario per effettuare la riabilitazione”. Infatti, quest’ultima ha subito una riduzione consistente di fondi: si è riusciti a recuperare, grazie al sostegno dello stesso Dicastero della Salute, soltanto ulteriori 250 mila euro aggiuntivi rispetto agli iniziali 198 mila stanziati con la legge di stabilità per il 2014, che restano tuttavia ben lontani dai 2,5 milioni di euro ordinari da destinare a quest’importante attività, la quale consente consistenti risparmi per lo Stato nel medio e nel lungo periodo (soprattutto quando si riesce a evitare che un ipovedente perda del tutto la vista).“Il diritto alla riabilitazione visiva - ha incalzato Michele Corcio, Vicepresidente della IAPB Italia onlus - è un diritto universale. L’appuntamento, tenuto almeno annualmente, è utile anche per rafforzare i rapporti di collaborazione col Ministero della Salute. La IAPB Italia onlus, attraverso il suo Polo Nazionale (quale centro di collaborazione Oms), sta inoltre compiendo uno sforzo notevole per ampliare una rete di centri riabilitativi italiani dislocati sul territorio nazionale”. Tra gli esperti intervenuti ricordiamo il dott. Filippo Amore del Polo Nazionale (che ha presentato anche una relazione dell’Oms12), la dott.ssa Simona Turco (con la relazione “Libro Bianco sulla Riabilitazione Visiva in Italia”) e la dott.ssa Stefania Fortini (psicologa intervenuta parlando di riabilitazione visiva: un approccio centrato sulla persona).Il Prof. Filippo Cruciani, che ha letto il messaggio del Ministro della Salute Beatrice Lorenzin (qui pubblicato), ha introdotto i lavori in qualità di Coordinatore Scientifico del Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la Prevenzione della Cecità e la Riabilitazione Visiva-IAPB Italia Onlus. Il dott. Filippo Amore, dal canto suo, ha fatto riferimento a un incontro scientifico di altissimo livello che si terrà a Roma a dicembre (Consensus Conference), organizzato dalla IAPB Italia onlus e dal Polo Nazionale al fine di formulare delle raccomandazioni internazionali relative alla riabilitazione visiva. Il responsabile medico del Polo Nazionale ha evidenziato la necessità di lavorare in un’équipe multidisciplinare e ha ribadito la centralità dell’approccio globale alla persona (“olistico”). A livello planetario esistono diverse realtà riabilitative nelle sei grandi regioni dell’Oms in cui è ripartito il mondo. Definire uno standard comune significa potere potenzialmente garantire dei percorsi riabilitativi adeguati in relazione alle condizioni socio-economiche del Paese e della zona considerata. Al Convegno di Roma - intitolato “Prevenzione della cecità e riabilitazione visiva: dalle realtà territoriali agli standard internazionali” - ha partecipato il mondo dell’università, del Dicastero della Salute - col dott. Pietro Malara (Direzione generale della prevenzione sanitaria) e la dott.ssa Daniela Rodorigo (Direttore generale della comunicazione e delle relazioni istituzionali) -, delle regioni e di vari centri italiani di riabilita-zione visiva L’incontro successivo dedicato all’ipovisione e alla definizione degli standard riabilitativi si terrà il prossimo dicembre. “Siamo guidati sia dal Libro Bianco e sia da elementi territoriali, complessi che, comunque, contengono degli elementi positivi da sviluppare. Abbiamo anche considerato - ha aggiunto il dott. Corcio - come il Ministero della Salute possa supportare, in qualche modo, questa rete di coordinamento tra centri di riabilitazione visiva che noi stiamo cercando di creare”. “Questa ci sembra l'unica soluzione possibile: a) per aiutare i centri di riabilitazione a rapportarsi col territorio; b) fare in modo che vi sia una sorta di riconoscimento reale delle attività svolte dai centri stessi”. “Siamo tutti consapevoli - ha sottolineato il Vicepresidente della IAPB Italia onlus - che la riabilitazione visiva debba essere radicata sul territorio (come servizio globale rivolto alla persona); però è indispensabile che, a livello nazionale, vi sia un punto di riferimento sia per utilizzare i finanziamenti previsti dalla Legge 284 (e, per quanto possibile, d’incrementarli) sia per andare a qualificare sempre più gli interventi dei centri alla luce di quelli che saranno gli standard internazionali stabiliti a dicembre, che torneranno estremamente utili anche per il nostro Paese (esistono situazioni differenziate)”.

Note:

11 Si legga l’intervento di Valeria Silvestri pubblicato in questo numero, *ndr*

12 Intitolata “World Health Organization Work on Vision Rehabilitation” (S. Mariotti)

**News** dal mondo

di Glauco Galante

**PIÙ ATTIVITÀ FISICA, MINOR RISCHIO DI CATARATTA**

**L’importante è anche non fumare, proteggersi dal sole e alimentarsi correttamente**

La cataratta può essere prevenuta almeno in qualche misura. L’esercizio fisico riduce, infatti, il rischio di esserne colpiti del 13% (confrontando gli individui più attivi con quelli più sedentari). Nel corso di uno studio svedese pubblicato su *Ophthalmology*1- condotto per oltre 12 anni su 52 660 persone di età compresa tra i 45 e gli 83 anni - 11 580individui sono stati colpiti da cataratta correlata all’età. Durante la ricerca si è tra l’altro tenuto conto del livello di assunzione di frutta e verdura, dell’eventuale impiego di complementi alimentari antiossidanti e della misura in cui si assumeva alcol. Camminare o andare in bicicletta sono, ad esempio, attività associate a un minor rischio di cataratta così come lo è un’attività lavorativa svolta in piedi.

Insomma, un corretto stile di vita è fondamentale anche per la salute oculare. Tra l’altro il fumo2, certi farmaci (come il cortisone per lunghi periodi) e l’eccessiva esposizione al sole senza la protezione di occhiali scuri possono contribuire allo sviluppo della cataratta. Tra le numerose ricerche ci limitiamo a citare The *Alienor Study*3, uno studio condotto su 963 residenti di Bordeaux (Francia), con un’età pari almeno a 73 anni. L’esposizione ai raggi ultravioletti durante la vita è stata valutata sia basandosi sulla residenza che utilizzando le stime del satellite Eurosun (UV al suolo). “Questo studio - si legge nelle conclusioni pubblicate su *Investigative Ophthalmology & Visual Science* - conferma ulteriormente un maggiore rischio di essere operati di cataratta nei soggetti esposti ad ambienti fortemente esposti ai raggi ultravioletti”.

Note:

1 Jinjin Zheng Selin, Nicola Orsini, Birgitta Ejdervik Lindblad, Alicja Wolk, “Long-Term Physical Activity and Risk of Age-Related Cataract”, Ophthalmology, February 2015, Volume 122, Issue 2, pp. 274-280, http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.023

2 Juan Ye, Jinjing He, Changjun Wang, Han Wu, Xin Shi, Huina Zhang, Jiajun Xie, and Sang Yeul Lee, “Smoking and Risk of Age-Related Cataract: A Meta-Analysis”, IOVS June 2012 53:3885-3895; published ahead of print May 17, 2012, doi:10.1167/iovs.12-9820

3 Delcourt, Cougnard-Grégoire, Boniol, Carrière, Doré JF, Delyfer MN, Rougier MB, Le Goff M, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, Korobelnik JF, “Lifetime exposureto ambient ultraviolet radiation and the risk for cataract extraction and age-related macular degeneration: the Alienor Study”, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Oct 21;55(11):7619-27. doi: 10.1167/iovs.14-14471

**SE LA VISTA È SOTTO PRESSIONE**

Dall’8 al 14 marzo si è celebrata la settimana mondiale del glaucoma, prima causa di disabilità visiva irreversibile al mondo Il glaucoma colpisce 55 milioni di persone nel mondo e in 24 milioni di individui ha già provocato la perdita della vista totale o parziale. Solo in Italia si stima che ci siano un milione di malati, ma uno su due ignora di esserlo, correndo grandi rischi. Infatti può colpire senza dare alcun sintomo: se non trattato provoca il restringimento del campo visivo sino all’ipovisione o alla cecità. È la prima causa di disabilità visiva irreversibile al mondo. Il più delle volte è associato a una pressione oculare troppo alta che causa danni irreparabili al nervo ottico. Per questo la diagnosi precoce e la prevenzione dei danni visivi sono fondamentali. L’Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-IAPB Italia onlus ha celebrato, dall’8 al 14marzo, la settimana mondiale del glaucoma. Ha organizzato - in collaborazione con i suoi Comitati provinciali e le Sezioni dell’Unione italiana dei ciechi e degli ipovedenti - iniziative in 70 città italiane. In molte di queste si sono svolti controlli oculistici gratuiti, con tanto di misurazione della pressione oculare, a bordo di Unità mobili oftalmiche oppure in ambulatori oculistici. Inoltre sono stati distribuiti gratuitamente opuscoli informativi e si sono tenuti incontri divulgativi aperti a tutti. Tipicamente la persona malata ha almeno 40anni e altri casi in famiglia di glaucoma. La malattia oculare colpisce più spesso le donne nella forma meno comune detta ad “angolo stretto” (70% de casi). Fondamentale è sottoporsi a regolari controlli oculistici che comprendano la misurazione della pressione intraoculare la quale, quando è eccessiva, causa la morte delle cellule del nervo ottico. “I cittadini devono prestare più attenzione ai propri occhi: in otto casi su dieci gli effetti dannosi delle malattie oculari sono evitabili - ha affermato l’avv. Giuseppe Castronovo, Presidente della IAPB Italia onlus -. Il glaucoma è una patologia a cui bisogna stare attenti perché spesso colpisce senza che ce ne rendiamo conto. La pressione intraoculare troppo alta è, infatti, una seria minaccia per gli occhi. La prevenzione serve a preservare un dono meraviglioso qual è la vista che, come scriveva Goethe, «è il senso più nobile» che «si avvicina alle facoltà dello spirito»”.

**SETTE GIORNI PER I PRIMIDANNI DA GLAUCOMA**

Tra le prime “vittime” della pressione oculare troppo elevata ci sono le cellule retiniche gangliari. Ricercatori dell’Università della California (San Diego, Usa) hanno fatto ricorso a cavie di laboratorio geneticamente modificate per studiare i primi effetti del glaucoma. Bastano sette giorni di pressione oculare eccessiva per iniziare a provocare già danni alla retina e alla testa del nervo ottico. “Nel glaucoma comprendere la tempistica e la modalità dei cambiamenti cellulari che conducono alla morte delle cellule ganglionari retiniche dovrebbe facilitare lo sviluppo di strumenti che diagnosticano e rallentano o bloccano tali cambiamenti, preservando infine la visione”: è quanto ha affermato il prof. Andrew D. Huberman, coautore californiano di uno studio pubblicato su *The Journal ofNeuroscience*4.

Note:

4 El-Danaf RN, Huberman AD, “Characteristic patterns of dendritic remodeling in early-stage glaucoma: evidence from genetically identified retinal ganglion celltypes”, J Neurosci. 2015 Feb 11;35(6):2329-43. doi: 0.1523/JNEUROSCI.1419-14.2015

**IPERTENSIONE, MAGGIORI RISCHIPER LA VISTA**

**Misurarsi regolarmente la pressione è essenziale sia a livello oculare che sistemico**

Se la pressione sanguigna rimane elevata per almeno quattro settimane non è solo il sistema cardiocircolatorio a risentirne, ma potenzialmente persino la vista. Infatti un recente studio - pubblicato su IOVS5 e condotto su cavie animali - fornisce un nuovo indizio: a causa dell’ipertensione persino gli occhi sarebbero più esposti a un incremento della pressione oculare (glaucoma) e non solo a un maggiore rischio di problemi retinici (retinopatia ipertensiva). Anche se questi risultati andranno ulteriormente verificati, si è visto come un picco pressorio sanguigno che dura un’ora sia generalmente meno dannoso di un aumento cronico della pressione per un mese consecutivo. Morale della favola è che, soprattutto dopo una certa età, sia fondamentale sottoporsi a controlli medici regolari e approntare rapidamente una terapia anche in caso di pressione sanguigna troppo elevata. In ogni caso, il fattore determinante che causa una malattia oculare come il glaucoma è quello genetico; quindi è essenziale controllare periodicamente la pressione degli occhi soprattutto se quella malattia oculare è già presente in famiglia.

Note:

5 Zheng He, Algis J. Vingrys, James A. Armitage, Christine T. Nguyen, and Bang V. Bui, “Chronic Hypertension Increases Susceptibility to Acute IOP Challenge inRats”, IOVS December 2014 55:7888-7895; doi:10.1167/iovs.14-15207

**VERSO LE LENTI A CONTATTOTELESCOPICHE**

**Presentato un prototipo all’American *Academy for the Advancement of Science*,che consente di ingrandire quasi tre volte le immagini e si può abbinare a occhiali intelligenti**

Sono lenti a contatto dotate di un sistema *hi-tech* che consente di ingrandire le immagini quasi tre volte. Possono lavorare in abbinamento a un paio d’occhiali intelligenti che rispondono a comandi palpebrali: se l’occhio destro viene strizzato l’immagine viene ingrandita, mentre se lo fa il sinistro l’immagine torna alla propria grandezza naturale. Per ora ne esiste solamente un prototipo: è stato presentato il 13 febbraio 2015 a San José, in California, in occasione dell’*American Academy of the Advancement of Science*. In futuro si potrebbe evitare un intervento più invasivo qual è l’impianto di un mini telescopio galileiano nell’occhio. “Pensiamo che queste lenti siano molto promettenti per gli ipovedenti e per le persone affette da degenerazione maculare legata all’età (AMD)”, ha affermato Eric Tremblay, ricercatore del Politecnico di Losanna (Svizzera), che ha lavorato assieme a Joe Ford dell’Università della California (San Diego) e ad altri esperti. Va detto tuttavia che, almeno per ora, la qualità della visione non pare molto buona. L’immagine appare, infatti, biancastra (come se si avesse la cataratta). In ogni caso, questa strada di ricerca sembra molto promettente. Gli scienziati hanno, tra l’altro, lavorato un paio d’anni per rendere le lenti a contatto sclerali più tollerabili all’occhio: tuttavia ammettono che, ad oggi, il grado di permeabilità all’ossigeno non è ancora adeguato. “In questo stadio - ha precisato Tremblay interpellato da *Oftalmologia Sociale*- si tratta ancora di ricerche, ma speriamo che alla fine diventerà un’opzione reale per i malati di AMD”.

**Studio scientifico**

**Le cellule progenitrici endotelialie la risposta al ranibizumabnella degenerazione macularelegata all’età**1

Fabrizio Scotti2, MD,\*Anna Maestroni, BSc, †Alessio Palini, PhD, ‡Ugo Introini, MD, \*Marco Setaccioli, MD, \*Mara Lorenzi, MD, §Gianpaolo Zerbini, MD, PhD†

\* Dipartimento di Oftalmologia - Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

† Unità complicanze del diabete - Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

‡ Servizio di Citometria - Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

§ Dipartimento di Oftalmologia - *Schepens Eye Research Institute Massachusetts Eye and Ear*, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Studio finanziato con un contributo dell’Agenzia internazionale per la prevenzione della cecità-Sezione italiana e da George and Frances Levin Endowment (M.L.)

**Abstract**

*Background*. La neovascolarizzazione coroidale (CNV) è la principale causa di perdita della vista in caso di degenerazione maculare legata all’età(AMD). Nella CNV sperimentale si è dimostrato che le cellule progenitrici endoteliali (EPC) contribuiscono alla formazione di nuovi vasi. Lo scopo di questo studio è stato quello di indagare se il meccanismo di azione delle EPC, nei pazienti con AMD, conferma che queste cellule abbiano un ruolo patogenetico anche nella CNV umana. *Metodi*. Il numero delle EPC circolanti, che sono considerate puri precursori endoteliali, le EPC con caratteristiche monocitiche ed i livelli plasmatici delle citochine ad azione regolatoria sono stati valutati in 23 pazienti con AMD e CNV attiva e in 20soggetti di controllo di simile età. Nei pazienti, questo profilo è stato rivalutato dopo trattamento conranibizumab. Risultati. Rispetto ai soggetti di controllo, i pazienti con AMD hanno mostrato un numero inferiore di entrambi i tipi di EPC (P=0.03) e livelli plasmatici più elevati (P=0.03) del fattore derivato dalle cellule stromali (SDF-1). Tre mesi di terapia iniettiva con ranibizumab hanno riportato entro la norma sia il numero delle EPC considerate puri precursori endoteliali sia le concentrazioni plasmatiche di SDF-1, ma non le EPC con caratteristiche monocitiche.

*Conclusioni.* I risultati di questo studio indicano che le EPC circolanti sono modulate dal processo di CNV in corso di AMD. Essi suggeriscono l’ipotesi che un’aumentata produzione di SDF-1 daparte del sito di CNV (quantificabile sotto forma di livelli plasmatici più elevati) è in grado di reclutare le EPC dalla circolazione e che una terapia specifica *antivascular endothelial growth factor* (anti-VEGF) è in grado di ridurre selettivamente il reclutamento di cellule finalizzato all’incorporamento nei nuovi capillari.

**Introduzione**

La degenerazione maculare legata all’età (AMD)è una malattia debilitante che provoca perdita della vista e rappresenta, nei Paesi industrializzati, la principale causa di cecità tra gli adulti di età superiore a 60 anni (1,2). La maggior parte dei casi di riduzione della acuità visiva dovuta ad AMD è conseguenza dello sviluppo di neovascolarizzazione coroidale (CNV) che si verifica in circa il 10% dei pazienti affetti da AMD (1,2). In questo caso nuovi ed anomali vasi sanguigni prendono origine dai capillari della coroide, attraversano la membrana di Bruch e raggiungono gli spazi sottostanti l’epitelio pigmentato retinico e la retina. I neovasi subretinici tendono poi a crescere verso la fovea, la piccola area centrale della macula responsabile della visione ad alta risoluzione (1,2).I meccanismi che sottendono alla patogenesi della CNV non sono ancora chiari, ma è noto che,una volta che il processo è innescato, la lesione aumenta rapidamente di volume. Se non trattata la CNV subfoveale cresce in media di 10 micron al giorno, ma può arrivare a crescere fino a 24 micronal dì (3), mentre l’acuità visiva declina in modo significativo nell’arco di 3 mesi (4). Per questo motivo la CNV dovrebbe essere trattata subito dopo essere stata diagnosticata (4). Nell’uomo il beneficio terapeutico ottenuto mediante iniezioni intravitreali di farmaci che agiscono inibendo il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) (2,4,5) indica che l’angiogenesi è uno dei processi che sostengono la rapida formazione di nuovi capillari nella CNV. Con il termine “angiogenesi” si intende la migrazione, la proliferazione e il rimodellamento di cellule endoteliali derivate da vasi preesistenti. Lo studio della CNV sperimentale in modelli animali ha però permesso di comprendere che la CNV non è alimentata solamente dalle cellule endoteliali adulte residenti nei vasi della coroide, ma anche dalle cellule progenitrici endoteliali (EPC) richiamate verso la CNV direttamente dal flusso sanguigno. In pratica, nei modelli sperimentali di CNV le EPC derivate dal midollo osseo rappresentano il 40-45% di tutte le cellule incorporate nei nuovi vasi (6,7) e la prevenzione di tale incorporazione è in grado di ridurre significativamente la dimensione della CNV (8,9).Il VEGF prodotto localmente può contribuire al reclutamento delle EPC circolanti (6,9), ma il ruolo più importante è giocato dal fattore derivato dalle cellule stromali (SDF-1), il ligando che si àncora al recettore CXCR4, che è a sua volta localizzato sulle EPC (8-10). Nei modelli animali, la fotocoagulazione laser eseguita per indurre CNV provoca un aumento della produzione locale di SDF-1, fenomeno che è associato al reclutamento, da parte della CNV, delle EPC circolanti (11).L’eventuale conferma che, in persone affette da AMD, le EPC derivate dal midollo osseo dei pazienti contribuiscano alla formazione dei nuovi vasi potrebbe aggiungere, alle attuali strategie terapeutiche, nuovi bersagli e opzioni. La prova finale chele EPC hanno un ruolo nella patogenesi della CNV non è facile da ottenere nell’uomo. È stato riportato che, in corso di CNV, le membrane vascolari chirurgicamente asportate mostrano immunoreattività per SDF-1 (12) e anche per CD133, un antigene caratteristico delle cellule progenitrici derivate dal midollo osseo (13). Altri autori non hanno trovato un aumento della immunoreattività per SDF-1 nelle membrane CNV, ma gli esempi di CNV studiate, in questo caso, erano localizzati all’interno di cicatrici in fase di involuzione (14).Noi abbiamo quindi ipotizzato che, misurando le EPC circolanti e le citochine di rilievo nei pazienti affetti da AMD, prima e dopo un efficace ciclo di trattamento con anti-VEGF, si possano ottenere informazioni a favore o contro un possibile contributo delle EPC nella patogenesi della CNV umana. Abbiamo quindi misurato i due tipi di EPC noti per avere ruoli differenti nella formazione dei nuovi capillari (15,16). Un tipo sono le cellule circolantiCD45- o CD45dim che esprimono antigeni di superficie di cellule staminali emopoietiche/progenitrici (CD34) e delle cellule endoteliali (VEG Frecettore 2, VEGFR-2). Cellule circolanti con queste caratteristiche sono state contate mediante citometria di flusso. Una volta messe in coltura, queste cellule hanno dato origine a colonie cellulari con morfologia tipica endoteliale, in grado di integrarsi in vivo all’interno dei vasi sanguigni (15-17).Il secondo tipo di EPC, le unità formanti colonie(CFU) o cellule di Hill (15,16,18), non è ancora stato caratterizzato antigenicamente e viene, ad oggi, quantificato mediante un *assay* clonogenico. Le cellule di queste colonie risultano essere positive per marcatori endoteliali, leucocitari (CD45) emonocitari (CD14) (15,16,19), non hanno una tipica morfologia endoteliale e danno origine a effetti proangiogenici attraverso meccanismi paracrini(15,16). Noi abbiamo osservato che il trattamento clinicamente efficace con anti-VEGF dà origine ad effetti selettivi sui due tipi di EPC e sulle citochine circolanti.

**Materiali e metodi**

*Disegno sperimentale e pazienti coinvolti nello studio*

Lo studio ha seguito i principi della Dichiarazione di Helsinki, è stato approvato dal Comitato Etico dell’Istituto Scientifico San Raffaele e tutti i partecipanti hanno dato il loro consenso informato. Nei pazienti con diagnosi recente di CNV attiva abbiamo misurato il “profilo EPC” costituito dalla conta del numero di cellule circolanti CD45dimCD34+ e VEGFR-2+, il numero delle cellule CFU-Hill, ed i livelli plasmatici di SDF-1 e VEGF; e abbiamo seguito negli stessi pazienti i cambiamenti del profilo EPC associati ad un ciclo di iniezioni intravitreali di ranibizumab (*Lucentis, Genentech,* San Francisco, CA). Ranibizumab è un frammento di anticorpo umanizzato che inibisce VEGF-A, edè uno dei trattamenti più efficaci in caso di AMD neovascolare (4,5). I pazienti dello studio sono stati reclutati dal Servizio di retina medica e maculopatie del Dipartimento di Oftalmologia, Ospedale San Raffaele e Istituto Scientifico, Milano (Italia). I criteri d’inclusione comprendevano un’età di 50 o più anni e una recente diagnosi di CNV attiva subfoveale dovuta ad AMD nell’occhio considerato nello studio. I criteri di esclusione erano la presenza attuale o pregressa di malattie retiniche diverse da AMD negli occhi oggetti di studio, l’esistenza di trattamenti precedenti e la presenza di malattie croniche come il diabete, il cancro e le patologie reumatiche, noti perché in grado di influenzare il comportamento delle EPC. In considerazione dell’età della popolazione studiata, l’uso di statine, farmaci anti-ipertensivi, aspirina o altri farmaci anti-piastrinici e anticoagulanti non erano considerati criteri di esclusione. Un’anamnesi farmacologica dettagliata è stata raccolta da tutti i soggetti coinvolti nello studio. La diagnosi di AMD associata a CNV attiva è stata fatta sulla base di esami oculistici basati su biomicroscopia con lampada a fessura, fluorangiografia, angiografia con verde di indocianina (se necessaria) e sulla tomografia a coerenza ottica (OCT).Nello studio sono stati arruolati ventitré pazienti consecutivi che avevano rispettato i criteri di inclusione per il trattamento con farmaci anti-VEGF. I pazienti sono stati, quindi, coinvolti nella fase di trattamento con ranibizumab, consistente in tre iniezioni consecutive mensili (20). Venti soggetti non affetti da degenerazione maculare legata all’età sono stati contemporaneamente reclutati come soggetti di controllo, simili ai pazienti affetti da AMD per età, sesso e farmaci assunti. L’assenza di AMD è stata definita come l’assenza di drusen, anomalie della pigmentazione o neovascolarizzazione, come rilevato da biomicroscopia con lampada a fessura e stereo-fotografie della regione maculare. In tre soggetti di controllo le cellule caratterizzate come VEGFR-2+, CD34+e CD45dim sono state contate in due diverse occasioni a distanza di alcuni mesi l’una dall’altra per valutarne l’indice di variabilità.

*Valutazione delle caratteristiche cliniche*

L’acuità visiva è stata misurata secondo le indicazioni dell’*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) a una distanza di 4 m. Per l’analisistatistica, l’acuità visiva è stata espressa come logaritmo del minimo angolo di risoluzione (log-MAR). Una riduzione dell’acuità visiva si riflette in un aumento dei valori di logMAR. Uno strumento OCT/SLO3 è stato utilizzato per valutare il fluido subfoveale, l’edema maculare e il distacco dell’epitelio pigmentato; e per misurare lo spessore centrale della retina. La dimensione della lesione è stata calcolata sulla base delle immagini dell’angiogramma a fluoresceina utilizzando il software per angiogramma digitale *Topcon ibase*4. La dimensione della lesione misurata includeva la CNV (prevalentemente classica, minimamente classica e lesione occulta senza componente classica di CNV) e teneva conto di caratteristiche che potrebbero rendere imprecisa l’identificazione corretta di CNV classica o occulta (sangue, alterazione della fluorescenza non dovuta a presenza di sangue o distacco sieroso dell’epitelio pigmentato retinico)(21). Il ranibizumab è stato somministrato in tre iniezioni mensili di 0.50 mg di ranibizumab risospeso in 0.05 ml di soluzione, iniettati per via intravitreale al giorno 0, 30 e 60. La valutazione clinica completa è stata effettuata al giorno 0 (*baseline*) e al giorno 120, cioè 120 giorni dopo laprima iniezione di ranibizumab e 60 giorni dopo la terza iniezione.

*Valutazione del profilo delle EPC*

Il profilo delle EPC è stato misurato nei pazienti con AMD nei giorni 0 e nei giorni 4, 30 e 120 dopo la prima iniezione di ranibizumab. Nei soggetti di controllo il profilo delle EPC è stato misurato solo al basale. Il sangue periferico è stato prelevato in EDTA tra le ore 9 e le 11:30, a digiuno. Le cellule circolantiCD45dim, CD34+ e VEGFR-2+ sono state contate mediante citometria di flusso come descritto in precedenza (19) utilizzando la strategia di *gating* gerarchico illustrato in Fig. 1 per garantire la separazione dei monociti e dei linfociti che esprimono alti livelli del marcatore panematopoietico CD45. Le cellule ricavate mediante questa strategia di *gating* sono indicate in letteratura come cellule CD45- o, alternativamente, come cellule CD45dim (22,24), anche se abbiamo già dimostrato in precedenza che cellule CD34+ completamente negative per CD45 sono praticamente inesistenti (24). La combinazione delle caratteristiche antigeniche CD45dim, CD34+ e VEGFR-2+ identifica le EPC sia rispetto ai precursori emopoietici che alle cellule endoteliali mature circolanti (22). Il sangue periferico (100 ml) è stato incubato con i seguenti anticorpi monoclonali: antihuman CD34 umano PE-coniugato (*Becton Dickinson Franklin Lakes*, NJUSA), anti-human VEGFR-2 APC-coniugato (*R&D Systems Minnneapolis*, MN USA) e anti-human CD45 PE-Cy7-coniugato (Beckman Coulter BreaCA USA). Dopo l’incubazione, 100 ml di *Flow-Count beads* (Beckman Coulter) sono state aggiunte al sangue intero trattato, gli eritrociti sono stati li-sati con tampone di cloruro di ammonio (155 mM dicloruro di ammonio, 10 mM di bicarbonato di po-tassio, 0.1 mM EDTA) e il campione è stato analizzato immediatamente con citometro a flusso FACSCanto II e software Diva FACS. Sono stati contati almeno 100.000 eventi (*BD Biosciences*, San Jose,CA, USA). I dati ottenuti da questi esperimenti sono stati successivamente analizzati con FCS Ex-press (*De Novo Software*, Los Angeles, CA, USA) e il numero di cellule CD45dim, CD34+ e VEGFR-2+ è stato determinato direttamente ed espresso per ml di sangue. Il numero di cellule CFU-Hill è stato misurato con la modalità descritta da Hill e coll. (18), con piccole modifiche (19). In sintesi, le cellule mono-nucleari - isolate mediante centrifugazione in gradiente di densità di Ficoll da 30 ml di sangue periferico - sono state lavate due volte con soluzione salina tamponata con fosfato e seminate in piastre rivestite con fattore di adesione endoteliale(*Sigma*, St. Louis, MO, USA). Dopo 48 ore di coltura in *Medium* 199, integrato con siero fetale bovino al 20%, le cellule non aderenti sono state raccolte, sedimentate per centrifugazione, risospese in terreno di coltura e riseminate (1x106/pozzetto)in piastre contenenti 24 pozzetti rivestiti con fattore di adesione endoteliale. Il numero di colonie, formato in 12 pozzetti per ogni campione, è stato contato il settimo giorno per ottenere il numero medio di colonie presenti per pozzetto. I livelli plasmatici di SDF-1 e VEGF sono stati misurati mediante test ELISA (*Quantikine Immu-noassay, R & D Systems*, Minneapolis, MN, USA). Il plasma è stato separato entro 30 min dal prelievo e conservato a -20° C fino al momento del dosaggio.

*Analisi statistica*

I risultati sono descritti come media ± SD o, in caso di valori non normalmente distribuiti, come mediana e range interquartile. Le variabili valutate nei pazienti con AMD e nei soggetti di controllo sono state confrontate con t test a due code per valori normalmente distribuiti, con il test di Wilco

xon della somma dei ranghi (*Wilcoxon rank-sumtest*) per valori non distribuiti normalmente e contest chiquadrato per le variabili binarie o categoriali. I dati raccolti negli stessi individui in tempidiversi sono stati confrontati con analisi della varianza per misure ripetute.

**Risultati**

I pazienti affetti da AMD ed i rispettivi controlli paragonabili per età e sesso, presentavano le stesse caratteristiche cliniche (Tabella 1), incluso l’indice di massa corporea (25), l’assunzione di farmaci per il trattamento dell’ipercolesterolemia (statine) e la presenza di ipertensione.

**Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti AMD e dei soggetti di controllo**.

**AMD Controlli P**

**Numero 23 20**

**Maschi/Femmine 10/13 9/11 0.765**

**Età (Anni) 74±8 70±9 0.124**

**BMI (Kg/m2) 26±4 25±3 0.530**

**SBP, mmHg 132±7 129±6 0.298**

**DBP, mmHg 87±58 6±7 0.677**

**Statine 3/23 4/20 0.617**

**Antiipertensivi 13/23 7/20 0.116**

**Fumatori 0 0**

I valori sono espressi come media±SD. BMI=indice di massa corporea; DBP=pressione del sangue diastolica; SBP=pressione del sangue sistolica.

In entrambi i gruppi non erano presenti fumatori. Il numero di cellule mononucleate circolanti (linfociti e monociti,) era simile nei 2 gruppi, sia se contati mediante citometria di flusso (2039 ± 881/µL di sangue in pazienti con AMD e 2.581 ± 1.113/µL di sangue in controlli, P=0.11) sia se contati in un campione di sangue indipendente elaborato da laboratorio clinico (2.293 ± 779/µL di sangue in pazienti con AMD e 2011 ± 390/µL di sangue nei controlli, P=0.17). Per contro, il profilo delle EPC nei pazienti affetti da AMD e nei controlli differiva in diversi punti (Figura 2). I pazienti affetti da AMD evidenziavano un minor numero di EPC circolanti e di cellule CFU-Hill rispetto ai controlli e, allo stesso tempo, erano caratterizzati dall’avere livelli plasmatici più elevati diSDF-1. Questi risultati sono in linea con l’ipotesi che il processo che porta allo sviluppo di AMD o comunque la presenza di una CNV attiva siano in grado di influenzare il comportamento delle EPC circolanti. Noi abbiamo quindi approfondito questa ipotesi studiando gli effetti del trattamento antiangiogenico. La valutazione clinica dei pazienti con AMD effettuata 60 giorni dopo la terza iniezione di ranibizumab (eseguita al giorno 120) ha dimostrato un’acuità visiva stabile, una sostanziale riduzione dello spessore centrale della retina e una tendenza alla riduzione delle dimensioni delle lesioni (Tabella 2).

**Tabella 2. Caratteristiche retiniche nei pazienti AMD in risposta al trattamento con ranibizumab**

**Giorno 0 Giorno 120 P**

**n=23 n=23**

**VA (logMar) 0.39±0.22 0.40±0.28 0.86**

**CRT (m) 319 (275-456) 216 (200-297) 0.0005**

**LS (mm2) 5.0 (2.4-10.6) 3.8 (2.4-10.3) 0.57**

I valori sono espressi come media±SD. VA=acuità visiva. I valori dello spessore centrale retinico (CRT) e della dimensione della lesione (LS) sono espressi come mediana e scarto o differenza interquartile (*interquartile ranges*).

Le misurazioni del profilo delle EPC effettuate 4e 30 giorni dopo la prima iniezione di ranibizumab non mostravano variazioni rispetto al basale (Figura3). Tuttavia, la misurazione effettuata il giorno 120,quindi dopo la terza iniezione di ranibizumab, mostrava una tendenza all’aumento delle celluleCD45dimCD34+VEGFR-2+circolanti e una tendenza alla riduzione dei livelli plasmatici di SDF-1 (Figura 3). Dopo aver confermato che nei soggetti di controllo il numero di cellule CD45dimCD34+VEGFR-2+ circolanti è riproducibile anche se misurato a diversi mesi di distanza (775 e 573 cellule per millilitro nel soggetto 1, 2245 e 1306 cellule per millilitro nel soggetto 2, 1701 e 1665 cellule per millilitro nel soggetto 3), abbiamo altresì potuto valutare se i valori registrati nei pazienti con AMD, dopo il completamento delle tre iniezioni anti-VEGF, fossero rimasti diversi rispetto ai valori di controllo. A tale proposito la Figura 4 mostra che il numero di EPC circolanti e i livelli plasmatici diSDF-1 misurati nei pazienti con AMD al giorno 120non risultavano essere più differenti rispetto a quelli misurati nei soggetti di controllo.

Al contrario, il numero di cellule CFU-Hill nei pazienti con AMD rimanevano inferiori rispetto ai controlli, mentre i livelli di VEGF nel plasma tendevano a diventare leggermente superiori.

**Discussione**

Abbiamo osservato che i pazienti affetti da AMD essudativa con nuova diagnosi di CNV sono caratterizzati dall’avere un numero inferiore alla norma sia delle EPC considerate puri precursori endoteliali circolanti che delle EPC con caratteristiche monocitiche. Allo stesso tempo questi stessi pazienti mostrano livelli plasmatici più alti del normale diSDF-1, una citochina fondamentale per il reclutamento delle EPC. Tre iniezioni consecutive mensili di Ranibizumab hanno migliorato le caratteristiche retiniche e hanno avuto un effetto selettivo sulle anomalie delle EPC, riportando entro la norma sia il numero delle EPC considerate puri precursori endoteliali sia le concentrazioni plasmatiche di SDF-1, ma non il numero delle EPC con caratteristiche monocitiche. Sebbene le misurazioni effettuate nella circolazione sistemica non possano essere messe in relazione diretta con quanto accade nei tessuti, questi risultati ci aiutano comunque nella verifica delle ipotesi. Le nostre osservazioni supportano l’ipotesi che i precursori endoteliali derivati dal midollo osseo rispondano e possibilmente contribuiscano, al processo di formazione della CNV in corso di AMD essudativa. Un numero ridotto di EPC circolanti e di cellule CFU-Hill è spesso associato alla comparsa di eventi cardiovascolari (18,26) ma questo fenomeno può difficilmente spiegare i risultati da noi ottenuti nei pazienti affetti da AMD. Il gruppo di pazienti che abbiamo studiato aveva un profilo di rischio molto favorevole (assenza di diabete e fumo, ottimo indice di massa corporea, pressione arteriosa normale o ben controllata e l’uso moderato di farmaci cardiovascolari), simile a quello registrato nei controlli. Inoltre, i risultati di tre grandi studi epidemiologici non hanno fornito alcuna prova consistente chela forma avanzata di AMD sia effettivamente associata a malattia cardiovascolare incidente (27-29).

La compresenza di un numero ridotto di EPC circolanti e di livelli plasmatici aumentati di SDF-1in pazienti con CNV attiva suggerisce che la CNV stessa sia in grado di inviare segnali alle EPCs at-traverso meccanismi che sono stati osservati entrare in azione in situazioni caratterizzate da importante danno tissutale, fenomeno dimostrato sia in modelli animali sia nell’uomo (9,11,30-33).Un tessuto ipossico o danneggiato è in grado infatti di aumentare la sintesi di SDF-1. Parte del SDF-1 così prodotto potrebbe riversarsi nella circo-lazione sistemica spiegandone l’aumentata concentrazione, inoltre il gradiente tissutale diSDF-1 sarebbe in grado di attrarre cellule - come le EPC -dotate del recettore di SDF-1(9) e causare allo stesso tempo un esaurimento, almeno temporaneo, del pool di EPC circolanti, (34). Sebbene la quantità di tessuto in grado di sintetizzare SDF-1 in corso di CNV sia forzatamente ridotta, un tassodi sintesi elevato e l’immissione immediata in circolo potrebbe comunque spiegare gli effetti misurati sui livelli plasmatici dello stesso SDF-1. La riduzione del numero di EPC circolanti (e cellule CFU-Hill) nei nostri pazienti è in accordo con gli studi che riportano un ridotto numero di cellule CFU-Hill in pazienti con CNV idiopatica (35) e in pazienti affetti da AMD con lesioni neovascolari(CNV) grandi o bilaterali (36).

n disaccordo con quelli di Machalinska *et al*.(37) che ha riportato un aumento di EPC circolanti e una riduzione dei livelli plasmaci di SDF-1 in pazienti affetti da AMD neovascolare rispetto ai controlli. I motivi di tale discrepanza non sono chiari e possono dipendere dal tipo di EPC studiate e dalle caratteristiche cliniche della popolazione AMD presa in considerazione. La nostra strategia di selezione delle EPC ha sicuramente garantito una esclusione della popolazione di cellule CD45+ che non appartiene alla classe delle cellule progenitrici. Tra le caratteristiche cliniche, un ruolo importante può essere rappresentato dalle dimensioni delle lesioni, perché le lesioni più grandi sono da un lato in grado di produrre più SDF-1 e dall’altro sono associate ad un ridotto numero di cellule CFU-Hill (36). Il 78% dei nostri pazienti aveva lesioni che eccedevano i3 mm2mentre nel 58% dei casi la lesione superava i 5 mm2. Le grosse dimensioni delle lesioni identificabili nei nostri pazienti potrebbe anche spiegare come la risposta funzionale (acuità visiva) al ranibizumab sia stata irregolare, con il 70% dei pazienti che hanno mostrato un miglioramento o una stabilizzazione della patologia, mentre il 30% è andato incontro ad un peggioramento. È peraltro noto che in presenza di ampie aree di CNV vi è un minor miglioramento nell’acuità visiva associato alla terapia(38). Il basso numero di EPC circolanti contate nei nostri pazienti, sia al basale che dopo le iniezioni di ranibizumab, suggerisce che il midollo osseo non abbia fornito contributi sostanziali. Al momento della visita iniziale, il numero delle EPC era inferiore al normale nonostante una CNV di durata variabile, suggerendo che non c’era stata una fase di mobilizzazione delle EPC da parte del midollo osseo come succede abitualmente in caso di lesioni di altri organi. In questi casi si registra nell’immediatezza del danno una riduzione del numero delle EPC circolanti che è però seguito entro pochi giorni da un suo aumento (30-32,34). La mancanza di una evidente mobilitazione di cellule da parte del midollo osseo potrebbe essere correlata alle piccole dimensione della CNV e/o a diversi segnali prodotti da diversi tipi o diverse sedi di danno tissutale. Il numero di EPC circolanti (così come i livelli circolanti di SDF-1 e VEGF) non mostravano variazioni significative dopo la prima iniezione di ranibizumab. Ciò è in accordo con altri studi, (39,40) ed è in contrasto con la diminuzione delle EPC circolanti che si osserva nei pazienti affetti da patologie neoplastiche dopo trattamento con bevacizumab sistemico che verosimilmente raggiunge ed agisce anche sul midollo osseo (41). I nostri risultati sono peraltro coerenti con l’ipotesi che l’iniezione intravitreale di ranibizumab non comporta importanti effetti sistemici (39,40,42,4).Tuttavia, una volta che le tre iniezioni di ranibizumab erano state somministrate e dopo che avevano esercitato gli effetti desiderati sulla CNV, anche il numero di EPCs circolanti sembrava rispondere. Un blocco efficace esercitato dal VEGF direttamente sulla CNV dovrebbe riflettersi in una diminuzione del reclutamento delle EPC (6,9) che dovrebbe consentire al numero di EPC circolanti di ritornare ai valori normali. Questo è esattamente ciò che abbiamo osservato nei nostri pazienti ed in modo particolare nel caso di quel sottogruppo delle EPC che sono considerate puri precursori endoteliali. Ciò suggerisce chela terapia anti-VEGF dovrebbe quindi rallentare la formazione di nuovi vasi. Anche se nel nostro studio le dimensioni della lesione non sono diminuite significativamente dopo ranibizumab, c’è stata comunque una tendenza in tale direzione. Una considerazione finale che suggerisce ancora una volta un ruolo delle EPC nel processo di CNV umana è che il comportamento delle EPC che abbiamo registrato nel nostro studio era specificamente funzionale ad un contesto di formazione di nuovi vasi. Questo può essere compreso meglio comparando e confrontando questi risultati con quelli precedentemente ottenuti - utilizzando le stesse tecniche di misurazione - in pazienti con iniziale retinopatia diabetica non proliferante (19).In questi pazienti in cui è presente un danno vascolare in assenza di formazione di nuovi vasi, solo le EPC monocitiche (cellule CFU-Hill) hanno mostrato un cambiamento rispetto ai controlli e questo cambiamento è consistito in un aumento di numero, un risultato coerente con il ruolo riparativo paracrino di queste cellule. In assenza di formazione di nuovi vasi, il numero di cellule circolanti CD45dimCD34+VEGFR-2+, cioè i precursori endoteliali che si integrano nei vasi sanguigni, non hanno mostrato differenze tra pazienti con diabete e soggetti di controllo (19).Un limite di questo studio è il piccolo numero di pazienti esaminati. Tuttavia, questo lavoro fornisce diversi spunti da esaminare ed eventualmente confermare con studi futuri più ampi. In particolare, ad oggi non è stato ancora identificato un fattore predittivo che permetta di comprendere in anticipo se la forma iniziale di AMD evolverà verso la forma atrofica (atrofia geografica) o verso la forma neovascolare essudativa. Il monitoraggio dei livelli plasmatici di SDF-1nel tempo in pazienti ad alto rischio potrebbe per-mettere di identificare quelli in cui il processo evolverà verso la CNV permettendo quindi di porre le basi per lo sviluppo futuro di interventi preventivi.

Note:

1 Articolo originale Scotti F, Maestroni A, Palini A, Introini U, Setaccioli M, Lorenzi M, Zerbini G, “Endothelial progenitor cells and response to ranibizumab in age-related macular degeneration”, Retina, 2014 Sep;34(9):1802-10. doi: 10.1097/IAE.0000000000000147 (*tr. it. a cura di F. Scotti e G. Zerbini*).

2 Attualmente lavora presso l’IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano - U.O. di Oculistica, dir. Dott. F. Bergamini.

3 OPKO Instrumentation; OPKO Health, Inc; Miami, FL; software version spectralis-3-instrumentation-May 14, 2010.

4 versione 3.5.5

**Bibliografia**

1. De Jong PTVM. Age-related macular degeneration. N EnglJ Med 2006;355:1474-1485.

2. Folk JC, Stone EM. Ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2010;363:1648-1655.

3. Klein ML, Jorizzo PA, Watzke RC. Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Ophthalmology 1989;96:1416-1421.

4. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab(Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. Br J Ophthalmol 2010;94:2-13.

5. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011;364:1897-1908.

6. Sengupta N, Caballero S, Mames RN, et al. The role of adult bone marrow-derived stem cells in choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:4908-4913.

7. Tomita M, Yamada H, Adachi Y, et al. Choroidal neovascularization is provided by bone marrow cells. Stem Cells2004;22:21-26.

8. Sengupta N, Caballero S, Mames RN, et al. Preventing stem cell incorporation into choroidal neovascularization by targeting homing and attachment factors. Invest Ophthalmol VisSci 2005;46:343-348.

9. Lima e Silva R, Shen J, Hackett SF, et al. The SDF-1/CXCR4 ligand/receptor pair is an important contributor to several types of ocular neovascularization. FASEB J 2007;21: 3219-3230.

10. Hristov M, Zernecke A, Liehn EA, Weber C. Regulation of endothelial progenitor cell homing after arterial injury.Thromb Haemost 2007;98:274-277.

11. Zhang ZX, Wang YS, Shi YY, et al. Hypoxia specificSDF-1 expression by retinal pigment epithelium initiates bone marrow-derived cells to participate in choroidal neovascularization in a laser-induced mouse model. Curr Eye Res2011;36:838-849.

12. Guerin E, Sheridan C, Assheton D, et al. SDF1-alpha is associated with VEGFR-2 in human choroidal neovascularisation. Microvasc Res 2008;75:302-307.

13. Sheridan CM, Rice D, Hiscott PS, et al. The presence ofAC133-positive cells suggests a possible role of endothelial progenitor cells in the formation of choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:1642-1645.

14. Bhutto IA, McLeod DS, Merges C, et al. Localisation of SDF-1 and its receptor CXCR4 in retina and choroid of aged human eyes and in eyes with age related macular degeneration.Br J Ophthalmol 2006;90:906-910.

15. Yoder MC, Mead LE, Prater D, et al. Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoieticstem/progenitor cell principals. Blood 2007;109:1801-1809.

16. Prater DN, Case J, Ingram DA, Yoder MC. Working hypothesis to redefine endothelial progenitor cells. Leukemia2007;21:1141-1149.

17. Timmermans F, Van Hauwermeiren F, De Smedt M, et al.Endothelial outgrowth cells are not derived from CD133+ cellsor CD45+ hematopoietic precursors. Arterioscler Thromb VascBiol 2007;27:1572-1579.

18. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk.N Engl J Med 2003;348:593-600.

19. Zerbini G, Maestroni A, Palini A, et al. Endothelial progenitor cells carrying monocyte markers are selectively abnormal in type 1 diabetic patients with early retinopathy. Diabetes2012;61:908-914.

20. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacyand safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatmentin neovascular age-related macular degeneration: the EXCITEstudy. Ophthalmology 2011;118:831-839.

21. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatmentof age-related macular degeneration with photodynamic therapy(TAP) Study Group. Arch Ophthalmol 1999;117:1329-1345.

22. Bertolini F, Shaked Y, Mancuso P, Kerbel RS. The multifaceted circulating endothelial cell in cancer: towards markerand target identification. Nat Rev Cancer 2006;6:835-845.

23. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. N Engl J Med2008;358:2039-2049.

24. Zerbini G, Lorenzi M, Palini A. Tumor angiogenesis. NEngl J Med 2008;359:763.

25. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al.Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults.N Engl J Med 2010;363:2211-2219.

26. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. N Engl JMed 2005;353:999-1007.

27. Wong TY, Tikellis G, Sun C, et al. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Ophthalmology2007;114:86-91.

28. Sun C, Klein R, Wong TY. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease and stroke: the Cardiovascular Health Study. Ophthalmology 2009;116:1913-1919.

29. Fernandez AB, Wong TY, Klein R, et al. Age-related macular degeneration and incident cardiovascular disease: the multiethnic study of atherosclerosis. Ophthalmology 2012;119:765-770.

30. Ghadge SK, Mühlstedt S, Ozcelik C, Bader M. SDF-1[alpha] as a therapeutic stem cell homing factor in myocardialinfarction. Pharmacol Ther 2011;129:97-108.

31. Bogoslovsky T, Spatz M, Chaudhry A, et al. Stromal derived factor-1[alpha] correlates with circulating endothelial progenitor cells and with acute lesion volume in stroke patients.Stroke 2011;42:618-625.

32. Roodhart JM, Langenberg MH, Daenen LG, Voest EE.Translating preclinical findings of (endothelial) progenitor cellmobilization into the clinic; from bedside to bench and back.Biochim Biophys Acta 2009;1796:41-49.

33. Yamani MH, Ratliff NB, Cook DJ, et al. Peritransplantischemic injury is associated with up-regulation of stromal cell-derived factor-1. J Am Coll Cardiol 2005;46:1029-1035.

34. Foresta C, Schipilliti M, De Toni L, et al. Blood levels,apoptosis, and homing of the endothelial progenitor cells afterskin burns and escharectomy. J Trauma 2011;70:459-465.

35. Sasahara M, Otani A, Yodoi Y, Yoshimura N. Circulatinghematopoietic stem cells in patients with idiopathic choroidalneovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:1575-1579.

36. Yodoi Y, Sasahara M, Kameda T, et al. Circulating hematopoietic stem cells in patients with neovascular age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:5464-5472.

37. Machalinska A, Safranow K, Dziedziejko V, et al. Different populations of circulating endothelial cells in patients with age-related macular degeneration: a novel insight into pathogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:93-100.

38. Ying G-S, Huang J, Maguire MG, et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2013;120:122-129.

39. Machaliska A, Paczkowska E, Pabin T, et al. Influenceof ranibizumab on vascular endothelial growth factor plasmalevel and endothelial progenitor cell mobilization in age-related macular degeneration patients: safety of intravitreal treatment for vascular homeostasis. J Ocul Pharmacol Ther2011;27:471-475.

40. Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, et al. Plasma levelsof vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib inpatients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular edema. Br J Ophthalmol 2013;97:454-459.

41. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has anti-vascular effects in human rectal cancer. Nat Med2004;10:145-147.

42. Carneiro AM, Costa R, Falcão MS, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. Acta Ophthalmol 2012;90:25-30.

43. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology:clinical implications for ocular treatments. Br J Ophthalmol2006;90:1542-1547.