

# Pucker

## Introduzione, classificazione, diagnosi

*La fibroplasia premaculare è la risultante di una proliferazione cellulare che genera la formazione di una fine membrana fibrotica avascolare sulla (membrana) limitante interna della retina centrale.* Descritte per la prima volta da Iwanoff nel 1865 e riconosciute clinicamente sin dal 1930, le cosiddette membrane epiretينية nell'area maculare, possono causare un raggrinzimento od una contrazione della superficie retinica che interferiscono con la funzione di essa.

Le membrane epiretينية localizzate che ricoprono e, di sovente, distorcono la macula sono state descritte ed indicate con termini diversi come:

- retinopatia da raggrinzimento superficiale;
- maculopatia a cellophan;
- fibrosi maculare preretينية;
- gliosi maculare preretينية;
- pieghe retiniche primarie;
- pucker maculare.

Questi nomi sono stati usati per descrivere varie condizioni cliniche con membrane che presentano diversa morfologia, producono differenti effetti sulla retina e sono causate, probabilmente, da differenti meccanismi patogenetici e da diversi tipi di cellule. Classicamente, i termini di retinopatia da raggrinzimento superficiale e di maculopatia a cellophan distinguono le forme meno gravi di tale patologia, con sottili membrane epiretينية e distorsione dei soli strati superficiali della retina, associate a scarsa compromissione funzionale. ***Il termine di pucker maculare è di solito usato per descrivere casi con membrane epiretينية più spesse e marcata distorsione coinvolgente tutti gli strati della retina.***

Inoltre, lo stesso termine di pucker maculare è stato usato, da altri Autori, per definire la fibrosi premaculare che si manifesta dopo chirurgia per distacco della retina seguito da successo anatomico. In ogni caso, nonostante i vari termini proposti, non esiste, allo stato attuale, una nomenclatura standard che proponga una classificazione univoca di tale patologia.

Gass ha proposto una stadiazione delle membrane epiretينية definendo:

- a. come grado "0" i casi con membrana traslucida non associata a distorsione della retina (maculopatia a cellophane);
- b. come grado "1" (maculopatia a cellophan pieghettato) le membrane associate a raggrinzimento irregolare della retina superficiale;
- e. come grado "2" le membrane spesse, opache, mascheranti i vasi sottostanti e comportanti una distorsione marcata, a tutto spessore, della retina.

Le membrane epiretينية sono state riscontrate in ragione del 2-6% negli occhi sottoposti ad autopsia. L'incidenza di esse cresce con l'età ed in uno studio comportante una rassegna di 324 casi di gliosi premaculare idiopatica, l'età media di comparsa è risultata essere di 64,6 anni.

Altri studi, hanno dimostrato che l'età media dei pazienti affetti da membrane epiretينية idiopatiche, sintomatiche, era di oltre 50 anni e che dal 10% al 20% dei casi la lesione era bilaterale.

Appiah e Hirose hanno riesaminato 206 occhi con diagnosi di fibrosi premaculare secondaria. Di questi, 175 occhi avevano fibrosi premaculare post chirurgica e 31 riconoscevano cause non chirurgiche. Membrane epiretينية sono state riscontrate dal 4% all'8% di occhi operati con successo di distacco retinico

Diversa incidenza di membrane epiretينية maculari è stata anche riscontrata in occhi operati di chirurgia episclerale con drenaggio di liquido sotto-retinico (7%) ed in occhi operati senza procedura di drenaggio (3%).

***L'etiologia delle membrane epimaculari è di solito primaria o idiopatica: molti occhi non presentano altre alterazioni se non, tipicamente, un distacco posteriore di vitreo; distacco di vitreo parziale o completo è stato riportato dal 60% al 95% degli occhi con gliosi preretينية maculare idiopatica.***

**Cause secondarie nella formazione di membrane epiretينية sono rappresentate da condizioni patologiche oculari preesistenti o da procedure chirurgiche.**

Le cause chirurgiche includono l'estrazione della cataratta (con o senza impianto di IOL), la chirurgia episclerale del distacco di retina, la trabeculectomia, la vitrectomia ed i trattamenti di fotocoagulazione e di criopressia di rotture retiniche senza distacco. L'estrazione della cataratta e l'indentazione sclerale, come sola o come procedura associata ad altra, sono responsabili di circa il 79,9% delle cause di fibrosi premaculare.

I fattori di rischio includono scarsa acuità visiva preoperatoria (sotto 20/50), la presenza preoperatoria di membrane epiretينية localizzate (pieghe stellari, strie equatoriali e margini arrotondati di rotture retiniche), emorragie coroideali, pazienti con più di 30 anni e reinterventi per recidiva del distacco di retina dopo chirurgia episclerale non coronata da successo.

Tra le cause di formazione di membrane epiretينية sono annoverati trattamenti laser o criogenici di rotture retiniche, in assenza di distacco retinico e la loro incidenza è di circa il 6%. Cause non chirurgiche sono rappresentate da traumi contusivi e/o penetranti, uveiti, retinopatie vascolari ed emorragie vitreali.

La contrazione delle membrane epiretينية produce raggrinzimento e distorsione della retina sottostante. Inizialmente, la sola indicazione della presenza delle membrane può essere il riscontro di un riflesso brillante e traslucido proveniente dalla superficie retinica. La membrana può ispessirsi con il passare del tempo ed apparire opaca ed oscurare i dettagli della retina sottostante. ***Il paziente affetto da membrane epiretينية può essere asintomatico o lamentare una perdita di visione stabile o ingravescente, associata a metamorfopsia.***

Dal punto di vista patogenetico, la riduzione della capacità visiva, in occhi con membrane epimaculari, può essere secondaria a distacco retinico della macula, ad ostruzione del flusso assoplasmico, alla presenza del tessuto che copre e distorce la macula o ad edema intraretinico da leakage vascolare. Occhi con gliosi premaculare idiopatica hanno migliore acutezza visiva iniziale rispetto a quelli con gliosi premaculare secondaria. Risultati a lungo termine sulla acutezza visiva mostrano comportamenti sovrapponibili tra i due gruppi negli occhi non sottoposti a vitrectomia. Al contrario, dopo chirurgia vitreo retinica vengono riferiti miglioramenti visivi dal 60% all'87% degli occhi.

Acutezza visiva stabile è stata riscontrata nel 62% di occhi con gliosi premaculare secondaria seguiti per 31 mesi; mentre la visione tendeva a migliorare nell'83% di occhi seguiti per 38 mesi. La visione restava stabile o migliorava nel 71,3% di occhi con gliosi secondaria che erano stati seguiti per una media di 44,2 mesi. Pesin ed altri hanno determinato il tempo medio necessario per la stabilizzazione ed il raggiungimento del migliore stato dell'acutezza visiva; dopo chirurgia vitreo retinica, la ricerca condotta su 270 occhi ha dimostrato come siano necessari 6 mesi perché l'acutezza visiva sia stabilizzata e circa un anno perché sia raggiunto il miglior risultato visivo. In un gruppo di pazienti con sclerosi nucleare progressiva, la stabilizzazione è spostata ad un anno e la migliore capacità visiva è stata osservata dopo circa due anni.

Distacco di vitreo parziale o completo è stato riportato dal 60% al 95% degli occhi con gliosi preretinica maculare idiopatica.

Mentre, in una estesa revisione di occhi affetti da fibrosi premaculare secondaria, 91% di essi presentavano distacco posteriore di vitreo. **Si è supposto che il danno maculare sia causato da una combinazione della contrazione centrifuga risultante dal distacco parziale della jaloide posteriore e dalla trazione tangenziale prodotta dalla contrazione della membrana.**

La trazione centrifuga è responsabile della distorsione della macula: tale danno tende a produrre alterazioni cistoidi della macula, edema maculare all'esame fluo-rangiografico ed impoverimento della capacità visiva. Gli occhi con distacco posteriore parziale di vitreo e trazione vitreo maculare secondaria possono ben giovare della chirurgia vitreo retinica con peeling delle membrane.

La fibrosi maculare preretinica idiopatica può essere stimolata dal distacco posteriore della jaloide che generi un foro nella limitante interna attraverso il quale cellule della glia possono proliferare sulla superficie retinica. Frammenti di collagene e ialociti vitreali, che permangono sulla retina dopo il distacco della jaloide posteriore, possono anch'essi essere causa di membrane epiretينية idiopatiche. La separazione delle membrane e/o la ripresa spontanea della capacità visiva sono state solo raramente osservate<sup>19,20</sup>.

Esami istopatologici delle membrane epiretينية hanno dimostrato la presenza di cellule della glia, cellule dell'epitelio pigmentato e di origine fibroblastica. Il denominatore comune che ne determina lo sviluppo può essere ravvisato in un danno tessutale e nella successiva riparazione di esso. Le membrane epiretينية sono strutture a scarsa componente cellulare, di natura prevalentemente collagenica<sup>21</sup>.

Green e coli.<sup>22</sup> hanno osservato cellule dell'EPR e di origine dell'astroglia in membrane epiretينية che costituivano un pucker maculare dopo distacco della retina.

In occhi con membrane epiretينية non associate a rotture e/o a distacco della retina, cellule dell'EPR non sono mai state osservate e la componente cellulare sembra essere di origine astrogliale. È stato dimostrato che la membrana epiretينية cosiddetta idiopatica è causata da proliferazione di cellule gliali attraverso un difetto della limitante interna, di solito conseguente a distacco del vitreo posteriore.

Rotture e/o distacchi della retina, retinopessia, fotocoagulazione, infiammazioni, malattie vascolari e chirurgia della cataratta o vitreo-retinica possono determinare proliferazione gliale della superficie retinica<sup>23,24</sup>. Inoltre, cellule dell'E.P.R. possono migrare attraverso una rottura della retina e proliferare sulla sua superficie, come accade nella PVR<sup>22,25</sup>. Le membrane epimaculari possono perciò essere considerate come una PVR localizzata gliale o E.P.R. indotta.

D pucker maculare che ricorre dopo riaccollamento chirurgico della retina rappresenta probabilmente una forma limitata di PVR causata da cellule vaganti deO'E.P.R. e che liberatesi nella cavità vitreale si sono adagiate sulla superficie della retina<sup>26</sup>. Anche le membrane che si formano dopo il trattamento laser o criopressico di rotture della retina senza distacco possono essere collegate all'azione delle cellule dell'E.P.R. vaganti nella cavità vitreale piuttosto che all'azione del trattamento stesso. Una possibile causa della crescita e progressione può essere rappresentata dalla presenza nelle membrane del fattore di crescita vascolare endoteliale e dei recettori di esso ed è suggestiva l'idea che il VEGF ed il fattore di crescita di derivazione piastrinica possano rappresentare uno stimolo autocrino e paracri-no che può contribuire alla progressione delle membrane fibrotiche, sia vascolari che avascolari<sup>27</sup>. Da altri Autori è stato anche dimostrata la presenza di attività proteolitica nel tessuto cicatriziale pre-retinico.

L'urochinasi è più costantemente presente, ma anche l'attivatore del fibrinogeno tessutale è stato ritrovato in minore quantità<sup>28</sup>. La contrazione ipocellulare delle membrane epimaculari provoca un sollevamento non regmatogeno della macula e ciò sembra essere la causa più importante del danno visivo concomitante, mentre la distorsione retinica assumerebbe un ruolo di minore importanza.

Anche l'edema maculare reversibile, secondario alla separazione della macula dal sistema di pompaggio di liquido dell'E.P.R. contribuisce al deterioramento della visione.

Una molteplicità di fattori sono stati identificati come predittivi di prognosi visiva povera dopo chirurgia delle membrane epimaculari cioè: la presenza di EMC29<sup>30</sup>, distacco da trazione, membrana spessa, prolungata durata dei disturbi visivi; mentre una buona acutezza visiva preoperatoria è associata a risultati funzionali favorevoli dopo chirurgia. Per la diagnosi oltre l'esame oftalmoscopico, la tecnica di oftalmoscopia scanner laser si è dimostrata capace di produrre delle chiarissime immagini di strutture che spesso sono difficili da visualizzare e documentare, come la jaloide posteriore e gli strati più superficiali della retina. Uno studio recente<sup>31</sup> ha supposto che tale tecnica possa essere di aiuto nella diagnosi precoce della sindrome di interfaccia vitreo retinica. L'Optical Coherence Tomography (OCT) è capace di fornire una valutazione strutturale della macula utile nella valutazione pre e post operatoria della chirurgia delle membrane retiniche epimaculari fornendo altresì informazioni utili ad una migliore valutazione della prognosi anatomica e funzionale<sup>32</sup>. Il trattamento della maggioranza delle membrane epiretينية epimaculari di medio grado è non chirurgico, consistendo in un accurato periodico controllo.

La chirurgia è indicata in un ristretto numero di pazienti con pucker maculare che causi persistente disabilità, o progressivo decadimento del visus o metamorfopsia. Molti pazienti affetti da pucker sono perciò in genere osservati per un lungo periodo prima di essere sottoposti a chirurgia della loro membrana.

***È opportuno sottoporre tutti i malati affetti da pucker e destinati alla terapia chirurgica, ad un esame fluorangiografico al fine di escludere, al di fuori di una tortuosità vasale e di un EMC, attribuibili al pucker, eventuali patologie coesistenti come (ad esempio) una neovascolarizzazione occulta della coroide.*** D'altra parte una parziale o completa separazione spontanea della membrana epiretinica dalla superficie maculare è evento raro ma capace di dare un improvviso miglioramento soggettivo della capacità visiva<sup>20</sup>.

Lo strumentario chirurgico specifico trae origine dall'idea di Machemer che nel 1970 elaborò il concetto di "peeling" di membrane poco dopo aver introdotto le tecniche di vitrectomia<sup>33</sup>. In molti casi la membrana è aggredita con la punta di un miringotomo o con pick vitreo retinico (ago ricurvo angolarità 90°). Il punto di clivaggio può essere anche ricercato con ago di Charles protetto (Zivojnovic). Nelle fasi di clivaggio della membrana può essere usato, ancora, l'ago di Charles siliconato ma anche una spatola smussa o la spatola dentata di Zivojnovic.

Per il sollevamento delle membrane sono utili micro-pinze vitreali come quelle diamantate di Machemer o le micropinze di Thomas. Per membrane molto spesse in cui si renda opportuna una segmentazione di esse, vengono usate microfornici vitreali ad azione verticale tipo Machemer o fornici curve orizzontali. Recentemente<sup>34</sup> è stata proposta una cannula flessibile di silicone, ad estremità diamantata (cannula siliconata di Tano), particolarmente efficace nella chirurgia dei fori maculari idioapatici, che permette di rimuovere fini residui corticali di vitreo e sottili membrane epiretinarie attorno al foro. Durante le manovre di vitrectomia si è dimostrato utile l'uso di una lente per polo posteriore con effetto di ingrandimento ideata da Machemer (magnified lens di Machemer).

## CHIRURGIA DEL PUCKER MACULARE

La chirurgia vitreoretinica è stata inizialmente utilizzata nel trattamento delle membrane epiretinarie associate a proliferazione vitreoretinica<sup>1</sup> e solo successivamente è stata proposta anche in casi di membrana epiretinica idiopatica<sup>2</sup>. L'idea di ricorrere a questa possibilità terapeutica è nata dalla constatazione che nei rari casi in cui la membrana si separa spontaneamente dalla superficie della macula, si verifica un rapido miglioramento dell'acuità visiva.

Dopo una fase iniziale di crescita e contrazione, si verifica una stabilizzazione della membrana sia dal punto di vista clinico che morfologico. ***Le membrane epiretinarie idiopatiche hanno una progressione lenta e solo nel 5% dei casi hanno una evoluzione a lungo termine verso una acuità visiva uguale o inferiore a 1/10.***

Le indicazioni alla chirurgia delle membrane epiretinarie comprendono:

1. riduzione recente e progressiva dell'acuità visiva (in genere, uguale o inferiore a 4/10);
2. metamorfopsie tali da ostacolare l'attività svolta dal paziente, anche in presenza di una acuità visiva superiore a 5/10 (si pensi ad attività quali quella dell'orafo, del disegnatore, del chirurgo, del camionista che richiedono una buona se non ottima visione binoculare).

***Gli scopi della chirurgia sono due:***

1. rimozione del vitreo che fa da supporto alla proliferazione delle cellule (astrociti fibrosi, cellule di Muller, macrofagi, miofibroblasti, epitelio pigmentato retinico) responsabili della formazione della membrana epiretinica idiopatica o secondaria (a rottura o distacco di retina, chirurgia retinica o vitreale, fotocoagulazione laser, criopessia, uveite, retinopatie proliferanti, traumi, retinite pigmentosa, tumori retinici e corioideali);
2. liberazione delle trazioni vitreoretiniche antero posteriori e tangenziali, soprattutto a livello della macula.

**L'intervento chirurgico si esegue abitualmente in anestesia loco-regionale.**

***Negli occhi afachici e pseudofachici si esegue una vitrectomia centrale completa, negli occhi fachici si rimuovono solo i 3/4 posteriori del vitreo centrale,*** per ridurre il rischio di cataratta intra- e post-operatoria). Durante la fase di vitrectomia centrale si utilizza una frequenza di taglio di 500-550 - \* cicli al minuto e una aspirazione elevata, variabile a seconda del vitrectomo utilizzato. Questa fase risulta agevole e sostanzialmente sicura soprattutto nei pazienti con distacco posteriore di vitreo che, in presenza di una membrana epiretinica maculare, costituiscono la quasi totalità dei casi.

La sonda del vitrectomo viene posizionata al centro della camera vitrea con la bocca di aspirazione/taglio rivolta verso il chirurgo. La fibra ottica è orientata in modo da illuminare direttamente la bocca di aspirazione/taglio. La sonda deve essere tenuta ferma o almeno non vanno eseguiti bruschi movimenti per evitare trazioni eccessive sulla base vitreale. ***Nei pazienti afachici va asportata inizialmente la ialoide anteriore ed eventuali aderenze vitreo-iridee nonché briglie vitreali impegnate nella ferita sclerale, corneale o sclero-corneale.*** Man mano che il vitreo viene asportato, la sonda viene introdotta più profondamente ad asportare anche il vitreo posteriore fino a quando la cavità vitrea centrale risulta otticamente vuota. ***Non è necessario eseguire una accurata vitrectomia della base negli interventi per***

*membrana epimaculare.*

## **Separazione della ialoide posteriore**

Il pucker maculare è associato, secondo l'ipotesi patogenetica più accreditata, al distacco posteriore di vitreo parziale e ad esso è secondario. L'apertura della ialoide posteriore avviene o nel punto in cui l'ecografia ha evidenziato la sua separazione dalla retina oppure a livello dell'equatore eseguendo una incisione circolare continua su 360° e mantenendo la bocca del vitrectomo sempre rivolta verso l'operatore (aspirazione 60-80 mmHg). La rimozione della ialoide posteriore può essere eseguita anche nelle prime fasi dell'intervento con ancora presenza di vitreo. In questi casi si avvicina la bocca del vitrectomo (meglio quelli tipo Shaver che hanno l'apertura vicino alla punta) e si esercita una aspirazione elevata (anche 200-300 mmHg) avendo l'avvertenza di sollevare la bottiglia per permettere un rapido reintegro del fluido intraoculare. Generalmente questa manovra permette una rimozione agevole della ialoide posteriore che una volta agganciata dalla parte del vitrectomo, in genere nell'area peripapillare, viene poi sollevata con il tipico aspetto a cupola.

## **Peeling della membrana epiretinica**

La membrana si presenta come uno strato opaco, semitrasparente, non riflettente, soffice, con superficie spessa e bordi irregolari, generalmente non strettamente aderente alla retina. Può presentare o meno un bordo sollevato e quindi un piano di clivaggio con la retina.

Per la separazione della membrana dalla retina si procede al reperimento con rimozione diretta oppure alla creazione di un piano di clivaggio. Se la membrana presenta un bordo sollevato essa viene direttamente scollata utilizzando una pick (o uncino) o, come da noi preferito, una pinza vitreale con cui si esercita un delicato movimento circolare di trazione tangenziale (evitando movimenti postero-anteriori) rispetto alla retina per ridurre il rischio di rotture iatrogene. Se la membrana non presenta il clivaggio, in prossimità della sua parte periferica si cerca di crearlo con uno dei seguenti strumenti: la lama bitagliante usata per la esecuzione delle sclerotomie, un ago 20G monouso, una spatola, una cannula con una tip morbida di silicone da 20G.

L'ago 20G e lo sclerotomo monouso hanno vantaggi e svantaggi. I vantaggi comprendono: massima capacità di incisione e necessità di esercitare una pressione minima. Il principale svantaggio è dato dalla necessità di eseguire movimenti tangenziali per ridurre il rischio di lesioni retiniche. Le spatole multiuso sono poco utilizzate per separare la membrana dalla retina a causa dei loro svantaggi: vanno incontro ad un deterioramento progressivo per cui perdono di efficacia nel tempo; inoltre hanno una scarsa capacità di penetrazione per cui è necessaria una pressione eccessiva per separare la membrana.

La cannula con una tip morbida di silicone da 20G viene collegata a un sistema di aspirazione e posizionata sulla superficie della membrana stessa in un punto lontano dalla fovea. In quest'ultimo caso l'aspirazione viene fatta salire progressivamente fino a valori di 250 mmHg e quindi si esercita una trazione con l'uncino diretta in senso centripeto. Dopo aver sollevato la membrana, questa viene afferrata con pinze e separata dalla retina con movimento circolare come si fa nella capsuloressi ed esercitando una delicata trazione tangenziale oppure si può, anche in questo caso utilizzare una pinza. Sono utilizzate a tal scopo vari tipi di pinze vitreali tra cui sono preferibili quelle a denti piatti lisci ad ampia superficie non diamantata (il trattamento diamantato non migliora la presa ma trattiene maggiormente i residui; per cui con la pinza diamantata bisogna fare più passaggi e manovre per pulire le punte dai residui stessi con conseguente aumento del rischio di danni iatrogeni). In genere, la membrana viene rimossa in un unico pezzo; in altri casi, soprattutto se vi è una stretta aderenza con la superficie retinica è necessario afferrarla con forbici vitreali o con il vitrectomo. Dopo la rimozione della membrana, la retina spesso si presenta pieghettata e di colore biancastro senza che questo indichi la presenza di una ulteriore e più profonda membrana epiretinica. Questo riflesso biancastro scompare nel giro di 48-72 ore ed è verosimilmente legato alla ostruzione del flusso assoplasmatico.

Un altro reperto particolarmente frequente dopo il peeling di una membrana epiretinica è rappresentato dalle microemorragie retiniche iatrogene, per lo più autolimitanti (raramente è necessario aumentare la pressione intraoculare alzando il livello della bottiglia di infusione per arrestarle mentre è da evitare il ricorso alla endodiatermia).

## **Rimozione della membrana limitante interna (MLI)**

*La MLI, che rappresenta la membrana basale delle cellule di Muller*, si presenta come una superficie chiara, trasparente, non riflettente, elastica, con superficie regolare, senza margini, di spessore progressivamente maggiore man mano che ci si avvicina al disco ottico; aderisce strettamente alla retina, soprattutto nei pazienti più giovani, e risulta rivestita da fibrociti e miofibroblasti, cellule con capacità contrattili. In alcuni punti la membrana epiretinica è strettamente aderente all'MLI. *Per prevenire la persistenza o la recidiva*

**della membrana epiretinica è necessario asportare, nella maniera più completa possibile, la membrana epiretinica stessa. Di qui, la proposta di rimuovere la MLI durante la chirurgia del pucker maculare.**

Per meglio evidenziare la MLI sono state proposte varie tecniche: l'uso del PFCL e più recentemente il ricorso al verde di indocianina. In passato, si preferiva l'uso del PFCL in quanto esso consente, per un gioco di riflessi, di meglio evidenziare la MLI; una volta sollevato il bordo della MLI, per una azione di contropinta da parte del liquido pesante, la sua rimozione è più agevole. **Lo staining dell'MLI con verde indocianina può essere eseguito sotto acqua avendo l'accortezza di tenere la bottiglia di infusione bassa per prevenire l'iper-ono , ma è preferibile eseguirlo sotto aria. In pratica, dopo aver eseguito il peeling della membrana epiretinica si procede ad uno scambio fluido/aria e all'iniezione intravitale di verde indocianina (2,5-5 mg/ml) che viene "spremuta" dall'aria sulla superficie retinica. Si attende circa 1 minuto dopo l'iniezione del colorante affinché questo possa impregnare la MLI. A questo punto si procede ad uno scambio aria/ fluido utilizzando l'ago flautato (aspirazione passiva dell'aria).**

**La rimozione della MLI o maculoressi della MLI va iniziata all'interno delle arcate vascolari, lontano dalla fovea e non al di sopra del fascio papillo-maculare.** All'inizio, bisogna creare una piccola soluzione di continuo. Lo strumento da utilizzare è un ago oppure una pinza (come la pinza di Eckardt oppure la cannula con tip di silicone diamantato di Tano). Con lo stesso strumento si crea un piccolo lembo. È importante, durante questa manovra che deve essere atraumatica, evitare di afferrare la retina neurosensoriale. **La maculoressi va estesa fino a lambire le arcate vascolari e si esegue con movimento circolare su 360°**, concentricamente rispetto alla fovea e parallelamente al decorso delle fibre nervose, procedendo dapprima verso e poi lontano dal disco ottico. In alcuni casi, la MLI viene rimossa in un unico pezzo; in altri casi, soprattutto nei pazienti anziani, nei quali la MLI è particolarmente fragile, questa può rompersi prima di aver completato la ressi: è necessario riafferrarla in corrispondenza del nuovo margine e completare la ressi. Una volta completata la maculoressi, la MLI in genere si stacca spontaneamente dalla fovea; raramente è necessario fare ricorso a forbici vitreali con taglio orizzontale per rimuovere la MLI prefoveale.

Durante la maculoressi, la trazione sulla fovea deve essere la minore possibile. Se la fovea va in trazione, la direzione del vettore va modificata tirando la MLI verso la fovea finché la trazione si risolve; a questo punto lo strappo può essere continuato. L'immagine della maculoressi è molto suggestiva perché è simile a quanto si osserva nella capsuloressi anteriore.

Le complicanze relative alla rimozione della limitante interna comprendono: lesione dello strato delle fibre nervose, alterazioni fototossiche (si allunga l'intervento; è necessario avvicinare di più la fibra ottica alla retina).

I sistemi di visualizzazione utilizzati sono quelli a contatto classici con lenti posizionate sulla cornea, anche se l'utilizzo di sistemi panoramici può essere una valida alternativa poiché, pur offrendo minore stabilità della visione e una riduzione della profondità di campo, danno una visione panoramica che presenta i seguenti vantaggi: migliore rimozione di vitreo nella prima fase, controllo migliore di eventuali rotture iatrogene conseguenti alla rimozione della ialoide posteriore, migliore controllo durante la rimozione della ialoide posteriore, migliore visione nella fase degli scambi fluido/aria.

## **Estrazione della membrana dal bulbo con pinza o con vitrectomo**

Il bulbo viene lasciato in BSS o si procede ad uno scambio fluido/aria; si esegue poi una ricerca di rotture retiniche iatrogene. Qualora queste siano presenti, si esegue una retinopessia laser ed un tamponamento con miscela gassosa inespansibile.

## **Complicanze**

### **Intraoperatorie**

- Rotture retiniche iatrogene intraoperatorie (al polo posteriore nello 0-15% dei casi, in periferia, soprattutto inferiore, nel 5-6% dei casi)<sup>9,10</sup>.
- Emorragie retiniche e vitreali<sup>4</sup>.

### **Postoperatorie**

- Distacco di retina regmatogeno<sup>4</sup>.
- Cataratta nucleare (la complicanza più frequente, probabilmente legata alla rimozione del gel vitreale)<sup>3</sup>.
- Recidiva del pucker (10-20% dei casi)<sup>11,12</sup>.
- Endoftalmite (0,1% dei casi)<sup>4</sup>.
- Rimaneggiamento dell'EPR paramaculare<sup>3</sup>.

- Difetti del campo visivo (più frequentemente nella periferia infero-temporale; sono stati proposti vari

meccanismi, quali: aumento della pressione intraoculare, danno meccanico intraoperatorio diretto sul nervo ottico, eccesso di suzione attorno alla papilla nel tentativo di staccare la ialoide posteriore con conseguente interruzione delle fibre nervose, azione tossica diretta della miscela gassosa quando questa viene utilizzata)<sup>13</sup>.

- Maculopatia fototraumatica<sup>14</sup>: le luci ad alogenuri metallici sono più fototossiche rispetto alla luce alogena; l'uso di filtri riduce ulteriormente il fototraumatismo. È importante nella chirurgia vitreo-retinica in generale e nella chirurgia maculare in particolare adottare alcuni accorgimenti per ridurre il rischio di fototraumatismo quali: usare l'intensità luminosa minima utile, ridurre il tempo di esposizione il più possibile, inclinare la fibra ottica in maniera tale che la luce non colpisca perpendicolarmente la macula, tenere la fibra ottica il più possibile lontano dalla macula.

È utile fare ricorso ad una fibra ottica (Bullet) che oltre a diffondere la luce in maniera uniforme su tutto il campo osservato, se opportunamente orientata, non abbaglia il chirurgo in quanto tagliata a becco di flauto.

Risultati

La chirurgia consente un miglioramento funzionale di 2 o più linee di acuità visiva nel giro di 3-6 mesi nell'80-90% dei casi<sup>15</sup>. Il miglioramento dell'acuità visiva si verifica gradualmente ed è associato e spesso preceduto dalla scomparsa delle metamorfopsie. Tutto ciò consente di ottenere nuovamente una visione binoculare ed una lettura confortevole. I migliori risultati funzionali si ottengono quando la chirurgia si esegue entro 6 mesi dalla comparsa dei sintomi.

I pazienti che hanno una acuità visiva pre-operatoria più bassa sono quelli che abitualmente guadagnano più linee di acuità visiva, ma quelli con migliore visus pre-operatorio ottengono i migliori risultati finali<sup>16</sup>. I fattori prognostici post-operatori favorevoli sono:

buona acuità visiva pre-operatoria;

breve durata della malattia;

membrane idiopatiche;

assenza di edema maculare e distacco maculare.

I fattori prognostici post-operatori sfavorevoli sono:

bassa acuità visiva pre-operatoria;

lunga durata della malattia;

membrane secondarie;

edema maculare cistoide.

## La sindrome da trazione vitreomaculare

### Riassunto

La sindrome da trazione vitreomaculare (STVM) costituisce un'affezione dell'interfaccia vitreoretinica che condivide alcuni aspetti patogenetici con il macular pucker e con il foro maculare idiopatico, ma presenta caratteristiche cliniche e prognosi distinte. Gli Autori presentano una breve review della Letteratura in cui ne sono illustrati gli aspetti fisiopatologici, i quadri clinici, le possibilità diagnostiche e terapeutiche. La STVM è una delle possibili complicanze degli stadi precoci del distacco posteriore di vitreo (DPV) correlato all'età, nei quali si ha un DPV parziale perifoveale con residue aree di adesione vitreomaculare. La forza e l'estensione delle aree di adesione vitreoretinica condizionano le manifestazioni cliniche della sindrome, che può presentarsi con fenotipi diversi: edema maculare cistoide cronico trazionale, edema maculare diffuso, distacco foveale o distacco maculare trazionale, membrane epiretينية. L'avvento degli OCT Spectral Domain ha permesso di comprendere meglio gli aspetti fisiopatologia e migliorare le capacità diagnostiche di questa multiforme affezione, potendo anche fornire dati predittivi riguardo agli effetti della terapia. Il trattamento chirurgico, basato sulla vitrectomia e la rimozione di tutte le componenti frazionali, permette spesso buoni risultati anatomici e funzionali, ma la prognosi differisce a seconda dell'estensione delle trazioni, della coesistenza di membrane epiretينية e della durata dei sintomi. Nell'immediato futuro una nuova opzione terapeutica potrebbe essere costituita dalla vitreolisi farmacologica con microplasmina o altre sostanze enzimatiche.

### Introduzione

Le alterazioni idiopatiche dell'interfaccia vitreomaculare possono essere suddivise in tre quadri clinici fondamentali:

1. membrane epiretينية (*macularpucker*);

2. foro maculare;
3. sindrome da trazione vitreomaculare.

L'avvento della tomografia a coerenza ottica (OCT) e la sua implementazione tecnologica con gli *OCT Spectral Domain*, ha consentito di studiare nei dettagli queste tre condizioni che, pur presentando una parziale sovrapposizione di alcuni aspetti anatomici e fisiopatologici, debbono essere distinte dal punto di vista clinico, poiché la prognosi e la terapia possono essere sostanzialmente diverse.

### **Aspetti fisiopatologici**

La sindrome da trazione vitreomaculare (STVM) è causata da un distacco posteriore del vitreo (DPV) parziale, in cui la ialoide posteriore rimane adesa alla fovea e può esercitare su di essa una forza trattiva prevalentemente in senso antero-posteriore, determinando l'insorgenza di visione offuscata, metamorfopsia e riduzione dell'acutezza visiva.. La sindrome può essere idiopatica, e cioè legata a un DPV parziale spontaneo correlato all'età, o secondaria a vitreoretinopatie proliferative. Il DPV è definito come la separazione della corteccia vitreale dalla membrana limitante interna (MLI) della retina, che insorge al termine di cambiamenti legati all'età nel gel vitreale, evolve da parziale a completo attraverso vari stadi e può essere alla base di diverse affezioni dell'interfaccia vitreoretinica. Tali cambiamenti consistono dapprima in una progressiva liquefazione che inizia già dai 4 anni di età e supera il 50% del volume vitreale oltre i 70 anni, tendendo a formare delle cavità ripiene di liquido tipicamente disposte in regione premaculare, successivamente, in seguito a un indebolimento (anch'esso correlato all'età) dell'adesione della corteccia vitreale alla retina, la parete posteriore della tasca vitreale premaculare diviene estremamente sottile e può permettere il passaggio di vitreo liquefatto nello spazio subialoideo, tramite il foro ialoideo prepapillare o attraverso microrotture nella ialoide stessa. I movimenti saccadici oculari verosimilmente contribuiscono all'ulteriore separazione della corteccia vitreale dalla MLI, esitando in un DPV progressivo, con completa separazione del vitreo dalla superficie retinica. In alcuni casi invece, si verifica una delaminazione della corteccia vitreale posteriore, con residui della ialoide posteriore adesi alla MLI in aree di tenace adesione vitreoretinica, configurando il quadro della vitreoschisi. Per molti anni il DPV spontaneo è sempre stato ritenuto un evento acuto, legato al passaggio di vitreo liquefatto attraverso una rottura della ialoide posteriore, seguita da una separazione vitreoretinica rapidamente progressiva dal polo posteriore fino alla base vitreale. Tale evenienza si manifesta in molti individui con esordio clinico acuto al momento della separazione vitreopapillare, accompagnato da sintomi e segni quali miodesopsie, fopsie e la comparsa dell'anello di Weiss. Le complicanze del DPV acuto convenzionalmente più descritte sono quelle che si verificano dopo la separazione del vitreo dalla papilla ottica, quali rotture retiniche, emorragie vitreali, distacchi di retina regmatogeni ed emorragie retiniche o del disco ottico. Queste complicanze sono causate da trazioni vitreali dinamiche su aree circoscritte di marcata adesione vitreoretinica, esercitate da ampie oscillazioni del gel vitreale conseguenti ai movimenti saccadici oculari; tali oscillazioni sono tuttavia possibili solo dopo la rottura della tenace adesione del vitreo a livello del disco ottico (DPV completo). In realtà, recenti studi longitudinali hanno dimostrato che questo stadio terminale del DPV è preceduto da stadi precoci subdoli, spesso cronici e asintomatici. Questi iniziano con una separazione localizzata del vitreo a livello della retina perifoveale e progrediscono lentamente nel corso di mesi o anni fino alla separazione della ialoide posteriore dal disco ottico. Il DPV inizia nell'area perifoveale in ragione della diversa forza dell'adesione vitreoretinica nelle varie sedi; tale adesione è più tenace laddove la MLI è più sottile, e cioè alla base del vitreo, lungo i vasi retinici maggiori, ai margini del disco ottico, nell'area foveolare di diametro pari a 500 µm, e lungo un anello foveale di diametro pari a 1500 µm. Nonostante siano asintomatici nella maggior parte dei casi, in un'aliquota di individui gli stadi precoci del DPV possono complicarsi con diversi quadri patologici coinvolgenti la macula e il disco ottico.. Uno studio retrospettivo condotto presso l'Università del Michigan su 43 occhi di 40 pazienti con alterazioni maculari idiopatiche, presumibilmente causate da trazione vitreomaculare associata a iniziale DPV, ha mostrato che nella maggior parte dei casi (95%) il DPV inizia nella macula perifoveale; inoltre, dopo un *follow-up* medio di 30 mesi eseguito con biomicroscopia, ecografia B-scan e OCT, solo il 10% circa degli occhi con DPV parziale ha mostrato una progressione a DPV completo. Queste osservazioni hanno suggerito una stadiazione del DPV correlato all'età in 4 stadi.

*Stadio 0:* assenza di DPV.

*Stadio I:* DPV perifoveale con adesione vitreofoveale.

*Stadio 2:* DPV maculare (assenza di adesione vitreofoveale).

*Stadio 3:* DPV quasi completo con residua adesione vitreopapillare.

*Stadio 4:* DPV completo.

Il DPV parziale con persistente adesione vitreofoveale può provocare o meno fenomeni trazionali a livello fo-veale, di variabile importanza clinica, con due possibili meccanismi: in primo luogo, nello stadio 1 si forma un cono vitreale adeso alla fovea che esercita una trazione in senso anteroposteriore di tipo statico; inoltre, il DPV concentra sulla fovea le forze trazionali dinamiche esercitate dal vitreo durante i movimenti oculari, in modo simile a quanto avviene sulla retina periferica durante la formazione delle rotture retiniche. È probabile che alcuni occhi siano maggiormente predisposti al rischio di complicanze maculari a causa di un'adesione vitreofoveale particolarmente tenace: questa caratteristica potrebbe impedire o ritardare la separazione vitreofoveale e la naturale evoluzione del DPV spontaneo, favorendo quindi un'aumentata esposizione nel tempo alle forze trazionali. Le manifestazioni cliniche sono in parte condizionate dall'estensione dell'adesione vitreoretinica residua. Le forze trazionali vitreali risultanti da DPV perifoveale con ridotta superficie di adesione vitreofoveale (fino a 500 µm) possono causare la formazione di ispessimenti cistici localizzati o di fori maculari, a causa del maggiore stress frazionale (forza su unità di superficie) esercitato sulla fovea. Al contrario, i DPV con ampie zone di adesione vitreoretinica (1500 micron o più) possono causare alterazioni quali ispessimento maculare diffuso e distacchi maculari trazionali, o esacerbare altre maculopatie quali la degenerazione maculare correlata all'età. La formazione di membrane epiretينية può invece associarsi ad adesione vitreomaculare di variabile estensione. Lo stadio preterminale (stadio 3) del DPV, con persistente adesione vitreopapillare, è solitamente asintomatico e spesso misconosciuto; talora è rilevato con l'esame oftalmoscopico o ecografico, e raramente può provocare sintomi visivi o emorragie del disco ottico. Raramente la sindrome da trazione vitreomaculare può essere causata non da un DPV parziale, ma da una vitreoschisi posteriore. Essa è determinata dall'incompleta separazione dalla superficie retinica della ialoide posteriore, che viene delaminata in due strati, con formazione di lacune vitreali delimitate da pareti di ialoide; vi sono diverse evidenze aneddotiche in cui una vitreoschisi posteriore incompleta, con adesione alla membrana limitante interna di porzioni di ialoide posteriore, può essere causa di trazione vitreo maculare. Mentre la sindrome da trazione vitreomaculare idiopatica è un'affezione inizialmente subdola e con decorso lento e insidioso, legata a un DPV spontaneo correlato all'età, sono stati segnalati casi di sindrome acuta da trazione vitreomaculare, secondaria a chirurgia non complicata della cataratta, che si presenta con drammatica riduzione visiva nella prima giornata postoperatoria; peraltro tutti i casi descritti sono andati incontro a risoluzione spontanea entro 10 giorni, probabilmente dovuta allo sviluppo di un DPV completo conseguente allo stesso atto chirurgico.

## **Quadri sindromici**

La sindrome da trazione vitreomaculare costituisce solo una delle possibili complicanze degli stadi precoci del DPV, il quale può essere causa iniziale o motivo di aggravamento di varie maculopatie. Le complicanze maculari del DPV dipendono dalla forza, dalla sede e dall'estensione delle aree di adesione vitreoretinica. I DPV con area di adesione non superiore a 500 µm sono associati più frequentemente a membrane epiretينية idiopatiche, foro maculare idiopatico, foro lamellare, microforo maculare, foveal red spot (sindrome spesso conseguente alla riparazione di un microforo maculare, in cui una minuta lesione foveale rossastra determina un piccolo scotoma o metamorfopsia; l'esame con SD-OCT rivela in questi casi una piccola interruzione nello strato dei fotorecettori) e sindrome da trazione vitreofoveale con edema maculare cistoide trazionale. Il DPV con estesa area di adesione vitreoretinica ( $\geq 500$  µm) può invece complicarsi con la formazione di membrane epiretينية idiopatiche o con la sindrome da trazione vitreomaculare, o ancora aggravare maculopatie preesistenti quali l'edema maculare diabetico (edema maculare diabetico con componente trazionale), la maculopatia miopica (maculopatia miopica trazionale) e la degenerazione maculare legata all'età<sup>\*817</sup>). Possiamo quindi distinguere una sindrome da trazione vitreofoveale (con area di adesione  $\leq 500$  µm) e una sindrome da trazione vitreomaculare propriamente detta, in cui vi è un'estesa area di adesione vitreomaculare. Secondo recenti studi condotti con SD-OCT le 2 varietà di trazione vitreomaculare (adesione foveolare focale ed estesa adesione maculare) si verificano con frequenza pressoché uguale. L'edema maculare cistoide trazionale è una manifestazione clinica della sindrome da trazione vitreofoveale. Responsabile dell'edema è solitamente un DPV localizzato perifoveale con piccola area di adesione vitreomaculare ( $\leq 500$  µm), in grado di esercitare una trazione foveolare in senso antero-posteriore che provoca un'ispessimento trazionale cronico, con formazione di cisti e deformazione dell'architettura retinica. Questa condizione è riconosciuta poter predisporre alla formazione di un foro maculare idiopatico, ma per motivi non chiari in alcuni occhi permane un edema



cistico cronico, che non evolve nel tempo in un foro maculare e può presentare caratteristiche simili all'edema maculare cistoide postoperatorio o uveitico. La sua natura trazionale può essere sospettata per la presenza di metamorfopsia, per la lieve asimmetria dell'ispessimento cistoide, e per l'assenza di *leakage* capillare alla fluorangiografia (che però può presentare fenomeni di accumulo tardivo del colorante). In questi casi l'OCT è utile per evidenziare la componente trazionale, talora non rilevabile all'esame biomicroscopico, e per valutare i risultati postoperatori; la separazione spontanea della trazione vitreofoveale, o la vitrectomia con *peeling* della ialoide posteriore, possono risolvere l'edema maculare e migliorare l'acuità visiva. Nella STVM da estesa adesione vitreomaculare (almeno 1500 µm), il vitreo è separato diffusamente dalla retina periferica ma rimane aderente al polo posteriore, in una vasta area comprendente la macula e il nervo ottico. Talora vi sono aree multifocali di adesione, di variabile forma, con misure lineari maggiori solitamente comprese tra 1 e 2 diametri papillari. Le alterazioni più frequentemente associate sono la formazione di membrane epiretينية, l'edema maculare di vario grado con diffusione della fluoresceina e il distacco maculare trazionale, mentre raramente si assiste alla progressione verso il foro maculare a tutto spessore. Mentre il pucker maculare idiopatico è generalmente associato a un distacco posteriore parziale o completo di vitreo, nella sindrome da trazione vitreomaculare la formazione di membrane epiretينية può essere associata sia ad adesioni vitreofoveali focali, sia ad estese aree di adesione vitreomaculare, ed eventualmente a quadri clinici di sindrome da trazione vitreofoveale o vitreo maculare. La patogenesi e le caratteristiche cliniche di questa associazione patologica sono state discusse in precedenza. La coesistenza di membrane epiretينية e della proliferazione fibro-cellulare sulla faccia posteriore della ialoide distaccata determina importanti conseguenze nell'evoluzione della STVM associata. In primo luogo, aumenta la forza di adesione vitreomaculare, "ancorando" la ialoide posteriore alla superficie retinica circostante; da ciò deriva il ritardo o l'assenza della separazione spontanea vitreomaculare e dell'evoluzione del DPV verso gli stadi avanzati, meno forieri di complicanze maculari. In secondo ordine, la componente trazionale statica aumenta nel tempo a causa dell'ispessimento e irrigidimento della ialoide posteriore distaccata, dovuta all'organizzazione e contrazione della componente fibrocellulare. Nella sindrome da trazione vitreomaculare, la rimozione chirurgica delle trazioni vitreomaculari e delle membrane epiretينية eventualmente associate può permettere un recupero anatomico e un miglioramento funzionale, ma la prognosi inerente il recupero visivo è comunque meno favorevole, rispetto ai casi secondari a trazione vitreofoveale. La sindrome da trazione vitreomaculare può anche aggravare altre maculopatie preesistenti quali la degenerazione maculare correlata all'età, l'edema maculare diabetico e la maculopatia miopica. In corso di retinopatia diabetica è noto che l'edema maculare diffuso può riconoscere, in alcuni casi, una componente trazionale. L'OCT dimostra in questi casi un DPV parziale perifoveale con ialoide posteriore iperriflettente, ispessita e contratta, con possibile distacco maculare pianeggiante. In un recente studio su 45 occhi affetti da edema maculare diabetico (EMD) e TVM, nel 56% dei casi la trazione era presente a livello della fovea (56%), mentre nel 44% dei casi era extrafoveale, retinica (35%) o a livello del nervo ottico (9%). Studi immunoistochimici hanno dimostrato la presenza di cellule gliali e di origine epiteliale, simili a quelle presenti nelle sindromi frazionali vitreomaculari non diabetiche. Anche in queste forme cliniche la vitrectomia con rimozione della ialoide posteriore e delle membrane epiretينية associate può determinare miglioramenti anatomico-funzionali e dovrebbe essere considerata nell'approccio terapeutico. In occhi ipermetropici, non di rado l'OCT può evidenziare, all'interno dello stafiloma posteriore, un ispessimento retinico diffuso con aspetto simile alla retinoschisi, cui può talora associarsi distacco foveale, foro maculare a tutto spessore o lamellare. Tale ispessimento, spesso denominato *retinoschisi foveale miopica*, è probabilmente dovuto a un relativo irrigidimento della retina interna, rispetto agli strati esterni che invece si adattano alla concavità dello stafiloma miopico, causato dalla presenza di residui corticali vitreali susseguenti al DPV, oppure a membrane epiretينية o a una membrana limitante interna contratta e anelastica. In alcuni casi vi è anche una componente frazionale diretta in senso antero-posteriore, dovuta a uno stadio precoce del DPV. La vitrectomia con rimozione di tutte le componenti trazionali, sia tangenziali che antero-posteriori, può essere efficace nella risoluzione dell'ispessimento retinico e nel recupero visivo.

Infine, l'interfaccia vitreomaculare gioca un importante ruolo nell'evoluzione della malattia in occhi affetti da degenerazione maculare legata all'età (DMLE). Infatti, l'adesione vitreomaculare (AVM) può costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di neova-scolarizzazione coroideale in corso di DMLE. Binder et al., in uno studio su 163 occhi condotto con ecografia B-scan e OCT, hanno riscontrato che l'incidenza dell'adesione vitreofoveale circondata da un distacco perifoveale della ialoide posteriore era del 36% negli occhi con DMLE essudativa, mentre scendeva al 7% negli occhi con DMLE secca e al 10% nel gruppo di controllo. I possibili meccanismi proposti per questa associazione sono la flogosi di basso grado indotta dalla TVM, l'esposizione maculare a citochine e radicali liberi presenti nel gel vitreale, la riduzione dell'ossigenazione e dell'apporto di sostanze nutritive a livello maculare, alterazioni trazionali dell'interfaccia corioretinica, e l'antagonismo verso gli effetti della

terapia farmacologica. Un altro studio ha valutato rispettivamente l'incidenza e il ruolo dell'adesione della ialoide al polo posteriore (AVM) e della trazione vitreomaculare (TVM), in una casistica di 170 occhi suddivisi in 3 gruppi, con DMLE essudativa (gruppo 1), con DMLE secca (gruppo 2) e gruppo di controllo (gruppo 3): l'incidenza dell'AVM era del 28% degli occhi nel gruppo 1, del 25% nel gruppo 2, e del 16% nel gruppo 3; l'incidenza della TVM era invece del 59% nel gruppo 1, del 13% nel gruppo 2 e del 12% nel gruppo 3. Gli Autori hanno quindi concluso che l'adesione della ialoide posteriore alla macula è associata alla DMLE e frequentemente è causa di trazione vitreomaculare in occhi con neo-vascolarizzazione coroideale (NC). Uno studio condotto su occhi controlaterali ha concluso che l'adesione vitreomaculare posteriore è associata con NC in corso di DMLE e la TVM cronica può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di DMLE essudativa. Inoltre, nelle fasi precoci della DMLE, il DPV può essere un fattore protettivo verso lo sviluppo di NC, mentre al contrario l'adesione vitreomaculare è associata a un aumentato rischio neovascolare; tale influenza dell'adesione vitreomaculare non è però più presente negli stadi evoluti della DMLE. In occhi contemporaneamente affetti da DMLE essudativa e TVM, le forze trazionali potrebbero antagonizzare gli effetti del trattamento con agenti anti-VEGF, causando quindi una farmacoresistenza in una sottopopolazione di pazienti con DMLE; ciò nonostante, sono descritte evidenze di un recupero funzionale o di stabilizzazione dell'acuità visiva a seguito di iniezione intravitreale di bevacizumab o ranibizumab, ma si tratta di casistiche di ridotte dimensioni, che necessitano quindi di ulteriori riscontri. L'induzione chirurgica o farmacologica del DPV potrebbe svolgere un ruolo positivo, per la profilassi o anche nella terapia della DMLE essudativa.

## Diagnosi strumentale e indicazioni chirurgiche

Storicamente, gli stadi precoci e localizzati del DPV, erano difficilmente identificabili con la biomicroscopia e con l'ultrasonografia, anche se l'ecografia B-scan eseguita con particolare attenzione alla perpendicolarità dell'esplorazione permette in alcuni casi di distinguere piccoli distacchi localizzati della ialoide posteriore. Più recentemente l'OCT ha garantito la possibilità di ottenere scansioni ad alta risoluzione dell'interfaccia vitreo retinica. Dopo un'attenta valutazione dei sintomi visivi e un accurato esame oftalmoscopico del polo posteriore, gli esami strumentali sono necessari sia per la diagnosi nell'aliquota di casi di TVM non evidente all'esame biomicroscopico, sia per lo studio anatomico dell'interfaccia vitreomaculare, e infine per l'esame quantitativo degli spessori e volumi retinici. L'ecografia B-scan può dare utili informazioni ma la sua sensibilità è nettamente inferiore a quella dell'OCT che, con gli apparecchi *Spectral Domain*, raggiunge un potere di risoluzione pari a circa 5 micron. L'OCT è quindi attualmente l'esame *gold standard* nella diagnosi della sindrome da trazione vitreomaculare e delle condizioni associate, quali membrane epiretينية, edema maculare, distacco maculare traonale ecc., ed è anche spesso fondamentale per definire l'indicazione chirurgica: in uno studio su 84 occhi operati, l'OCT era risultato determinante per la decisione chirurgica nel 42% dei casi, nei quali l'esame biomicroscopico e l'ecografia B-scan da soli non avevano fornito sufficienti elementi a supporto di tale opzione. Inoltre, l'OCT permette di evidenziare i cambiamenti morfologici postchirurgici\*<sup>68</sup> e di confrontare le mappe retiniche di spessore preoperatorie e postoperatorie, fornendo importanti dati qualitativi e quantitativi relativi ai risultati anatomici della chirurgia. Allo scopo debbono essere valutati la completa rimozione delle membrane epiretينية, il rilascio completo delle forze trazionali e la scomparsa delle pieghe retiniche, il profilo foveale, lo spessore maculare centrale e il volume maculare, l'integrità degli strati retinici interni ed esterni. Infine, l'OCT è utile nella pianificazione dell'approccio chirurgico, grazie anche alla ricostruzione tridimensionale possibile con i nuovi strumenti *Spectral Domain*, per comprendere la configurazione dell'adesione vitreomaculare e scegliere il sito di penetrazione nello spazio subialoideo.

## Decorso clinico

Nella maggior parte dei casi la STVM esordisce clinicamente con sintomi quali metamorfopsia e riduzione di variabile grado dell'acuità visiva, che si sviluppano nell'arco di alcune settimane e vengono posti all'attenzione dell'oftalmologo generalmente dopo qualche tempo, a causa della loro persistenza. La storia naturale della malattia prevede normalmente un lento e progressivo aumento delle forze trazionali, con sviluppo di edema maculare e peggioramento dei sintomi, che impone l'intervento terapeutico. Hikichi et al., in uno studio retrospettivo del 1995 su 53 occhi, hanno evidenziato che il 64% dei pazienti è andato incontro a perdita visiva di almeno 2 linee di Snellen nel corso del *follow-up*; tuttavia, nella stessa casistica 6 occhi (11%) sono andati incontro a risoluzione spontanea della trazione, con conseguente miglioramento dei sintomi visivi. In epoca più recente sono riportati in Letteratura ulteriori, seppur sporadici, casi di risoluzione spontanea della sintomatologia,

legati a una completa separazione vitreomaculare, documentata con l'OCT. Questa possibilità può realizzarsi, nei casi descritti, nell'arco di 6 mesi dalla diagnosi, cosicché può essere ragionevole sorvegliare il paziente per tale periodo di tempo prima di intraprendere il trattamento chirurgico.

### **Trattamento chirurgico**

La terapia chirurgica della sindrome da trazione vitreomaculare idiopatica prevede di norma una vitrectomia via pars plana a tre vie con tecniche standard (vitrectomia completa), ma qualche Autore effettua una *core vitrectomy* e procede alla dissezione con forbici del cono vitreale attorno all'area di trazione vitreo maculare. Si incide poi la ialoide posteriore per penetrare nello spazio subialoideo, ed effettuare il *peeling* circolare della porzione di ialoide adesa attorno alla fovea. Nell'anatomia chirurgica è stata osservata frequentemente la presenza di una proliferazione preretinica a doppio strato: uno strato anteriore contiguo alla superficie posteriore della ialoide e un secondo strato preretino sulla superficie interna della retina neurosensoriale. Si procede quindi alla dissezione e rimozione con pinze intraoperatorie, strato per strato, delle membrane epiretينية, per ottenere il rilascio di tutte le componenti razionali. Alcuni chirurghi effettuano anche il *peeling* della membrana limitante interna con l'ausilio di coloranti, quali verde indocianina o *Brilliant Blue G* (BBG), che presenta un'elevata affinità con questa struttura anatomica, a fronte di una bassa tossicità. Nelle varie casistiche è descritto un recupero visivo pari ad almeno 2 linee variabile dal 44% al 75% dei pazienti operati, ma generalmente con percentuali di successo più elevate negli occhi affetti da trazione vitreofoveale focale, rispetto a quelli con estesa adesione vitreomaculare; il recupero visivo è spesso lento e graduale e talora si realizza compiutamente nell'arco di 12-24 mesi. Le complicanze post-operatorie più frequenti sono la progressione della sclerosi nucleare (80% circa degli occhi fuchici) e la formazione di membrane epiretينية (40%), ma sono descritte anche rotture retiniche, edema maculare cistoide, foro maculare a tutto spessore o lamellare, distacco di retina. I fattori predittivi dei risultati visivi sono la durata dei sintomi, l'estensione preoperatoria dell'adesione vitreomaculare, e le alterazioni morfologiche preoperatorie dell'interfaccia vitreoretinica e degli strati della retina maculare: l' *OCT Spectral Domain* permette oggi un'analisi di questi dati preoperatori con precisione simile a quella di una "istologia *in vivo*", fornendo quindi importanti indicazioni circa le possibilità di recupero funzionale. Secondo Sonmez et al., il recupero visivo è maggiore negli occhi che presentano sintomi di minor durata, in una casistica di 24 occhi, tutti comunque operati almeno 6 mesi dopo l'esordio clinico; inoltre, gli stessi Autori hanno ottenuto risultati migliori negli occhi con adesione vitreofoveale focale rispetto a quelli con adesione più diffusa, comprendente la macula e il fascio papillomaculare, o associata a membrane epiretينية al polo posteriore; infine anche lo spessore maculare centrale pre-operatorio è risultato inversamente proporzionale al recupero visivo postoperatorio. Secondo uno studio retrospettivo su 20 occhi operati, il reperto preoperatorio all'OCT di una separazione lamellare tra gli strati interni e gli strati esterni della retina depone per una prognosi visiva peggiore. mentre migliori risultati possono essere attesi nei casi con edema maculare cistoide o trazione perifoveale. Dall'esame con *OCT Spectral Domain* degli aspetti postoperatori, in un recente studio comprendente 30 occhi, è stata rilevata una correlazione significativa tra il recupero visivo e il recupero anatomico dell'integrità degli strati retinici interni ed esterni, che si completa lentamente nell'arco di 12 mesi dalla chirurgia mentre non è stata riscontrata una correlazione significativa con la riduzione dello spessore retinico e del volume maculare. Da studi condotti su occhi operati per altre sindromi dell'interfaccia vitreoretinica quali foro maculare e *macular pucker*, è emersa con grande evidenza l'importanza dell'integrità degli strati retinici esterni, e in particolar modo dei fotorecettori e della giunzione tra articolo interno e articolo esterno (IS/OS) degli stessi: la presenza di una giunzione IS/OS integra nel periodo post-operatorio indica probabilmente un recupero morfologico e funzionale dei fotorecettori, ed è associata a buoni risultati visivi postoperatori.

### **Vitreolisi farmacologica**

Negli ultimi anni sono state utilizzate alcune sostanze somministrate per via intravitreale. allo scopo di indurre una vitreolisi farmacologica, ossia una separazione della ialoide posteriore dalla superficie retinica, quale trattamento propedeutico o alternativa alla chirurgia vitreo retinica. La plasmina, sostanza enzimatica coinvolta nel processo della coagulazione, è stata utilizzata a tale scopo prima di un intervento di chirurgia vitreo retinica. In altri studi l'iniezione di 0,2 ml di plasmina autologa iniettata in camera vitrea ha mostrato una certa efficacia nell'edema maculare diabetico diffuso (DDME), e nel DDME refrattario, anche in assenza di successiva

vitrectomia. In una recente casistica (7 occhi), l'iniezione intravitreale di plasmina autologa è stata efficace nella sindrome da TVM anche senza vitrectomia associata determinando separazione dell'adesione vitreofoveale, riduzione dello spessore maculare centrale e aumento dell'acuità visiva; nello stesso studio si è invece rivelata inefficace nei casi in cui era presente una membrana epiretinica. In studi sperimentali su conigli, l'iniezione intravitreale di ialuronidasi associata a plasmina ha dimostrato un effetto sinergico potenziando l'azione di quest'ultima nell'induzione di un DPV completo, ma non ha mostrato alcuna efficacia se utilizzata da sola. La microplasmina (micro-Plm) è una molecola ricombinante derivata dal plasminogeno, che presenta lo stesso sito enzimatico della plasmina umana, di cui condivide le proprietà catalitiche, essendo però molto più stabile di questa, e di più facile gestione e somministrazione. Grazie all'azione enzimatica proteolitica è in grado di interrompere le strutture proteiche, simili a quelle presenti nel coagulo ematico, che uniscono il vitreo alla superficie retinica. Studi su animali hanno dimostrato che tale proprietà dipende dalla capacità di degradazione, da parte della micro-Plm, della fibronectina e della laminina presenti negli strati esterni e sulla superficie retinica, senza tuttavia indurre un danno a carico della membrana limitante interna. Un trial prospettico multicentrico (*MIVI I trial*) ha valutato gli effetti di diversi dosaggi (25, 50, 75, o 125 microgrammi) della sostanza, utilizzata prima dell'intervento di vitrectomia, ottenendo migliori percentuali di induzione del DPV con la dose più alta (125 microgrammi). Un trial prospettico, randomizzato e controllato di fase II, il *MIVI-IIT (traction)*, ha dimostrato la possibilità di risoluzione non chirurgica (senza ricorso alla vitrectomia) dell'adesione vitreomaculare nel 44% dei pazienti trattati con 125 microgrammi di micro-Plm, con incremento della percentuale di successo fino al 58% ripetendo l'iniezione fino a 3 volte<sup>1001</sup>. Il *MIVI-TRUST programme (Microplasmin for IntraVitreous Injection Traction Release without Surgical Treatment)* è un trial clinico coinvolgente 652 pazienti di 90 centri in Europa e USA, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza della microplasmina in occhi con diverse alterazioni dell'interfaccia vitreoretinica (sindrome da trazione vitreomaculare, fori maculari, membrane epiretينية). I risultati della fase III dello studio sono stati presentati recentemente al congresso Europeo di Parigi, ed hanno evidenziato la risoluzione dell'adesione vitreomaculare, 28 giorni dopo la fine del trattamento, nel 26,4% dei casi trattati con iniezione intravitreale di 125 microgrammi in 0,1 ml di microplasmina; tale percentuale di successo è salita al 37,4% escludendo gli occhi esenti da membrane epiretينية, senza dover ricorrere a successiva chirurgia vitreoretينية; i risultati anatomici sono stati accompagnati anche da un recupero visivo di almeno 10 lettere (2 linee) nel 23,7% dei pazienti trattati con micro-Plm, vs il 1,4% dei pazienti randomizzati per il placebo.

## Conclusioni

La sindrome da trazione vitreomaculare idiopatica fa parte delle affezioni dell'interfaccia vitreomaculare e costituisce una delle possibili complicanze maculari degli stadi precoci del distacco posteriore del vitreo (DPV) correlato all'età. È determinata dall'azione trattiva prevalente in senso antero-posteriore, esercitata dal vitreo sull'area residua di adesione, che può essere focale ( $\leq 500$   $\mu\text{m}$ ) o estesa (a 1500  $\mu\text{m}$ ). La vitreoschisi posteriore incompleta può costituire un'altra causa di trazione vitreomaculare. La forza e l'estensione dell'area di adesione vitreoretينية condizionano le manifestazioni cliniche della sindrome, che può presentarsi con fenotipi diversi: edema maculare cistoide cronico frazionale, edema maculare diffuso, distacco foveale o distacco maculare frazionale, membrane epiretينية. La possibile coesistenza di membrane epiretينية e/o foro maculare, negli occhi affetti da trazione vitreomaculare o negli occhi adelfi degli stessi individui, conferma l'esistenza di aspetti comuni nella patogenesi di questi diversi quadri clinici, costituiti dalle forze frazionali che possono svilupparsi durante gli stadi precoci del DPV. Inoltre, la presenza di una trazione vitreomaculare può interagire con altre maculopatie eventualmente concomitanti, quali l'edema maculare diabetico, la maculopatia miopica e la degenerazione maculare legata all'età, ponendo modificando gli aspetti clinici e il decorso. L'OCT è l'esame fondamentale per la diagnosi, l'indicazione chirurgica, l'interpretazione dei risultati anatomici postoperatori e il *follow-up*. Alcuni aspetti preoperatori e postoperatori precoci documentabili con gli *OCT Spectral Domain* costituiscono fattori predittivi per il risultato funzionale, che spesso si stabilizza molti mesi dopo l'intervento (2 anni in alcune casistiche). Il trattamento è tradizionalmente chirurgico, basato sulla vitrectomia e mirato al rilascio di tutte le componenti che esercitano un effetto trattivo sulla fovea: la prognosi è spesso favorevole con recupero visivo di almeno 2 linee nel 44-75% degli occhi operati, ma i risultati funzionali sono mediamente peggiori nei casi con estesa adesione vitreomaculare rispetto a quelli con adesione vitreofoveale focale. Altri fattori clinico-prognostici sfavorevoli sono la presenza di sintomi di lunga

data e la coesistenza di membrane epiretينية. Un'opzione terapeutica complementare o alternativa alla chirurgia vitreoretinica è costituita dalla vitreolisi farmacologica, che negli ultimi anni sta traendo un importante impulso a seguito dei risultati incoraggianti emersi dai *trial* clinici tuttora in corso.