



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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

Introduzione

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

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

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

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

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

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

Metodi

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

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

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

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

Valutazione OCT

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

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

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

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

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

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

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

Analisi dell'imaging OCT e US

Data l'attuale mancanza di un software in grado

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

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

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

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

Tecnica chirurgica

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

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

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

Analisi statistica

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

RISULTATI

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

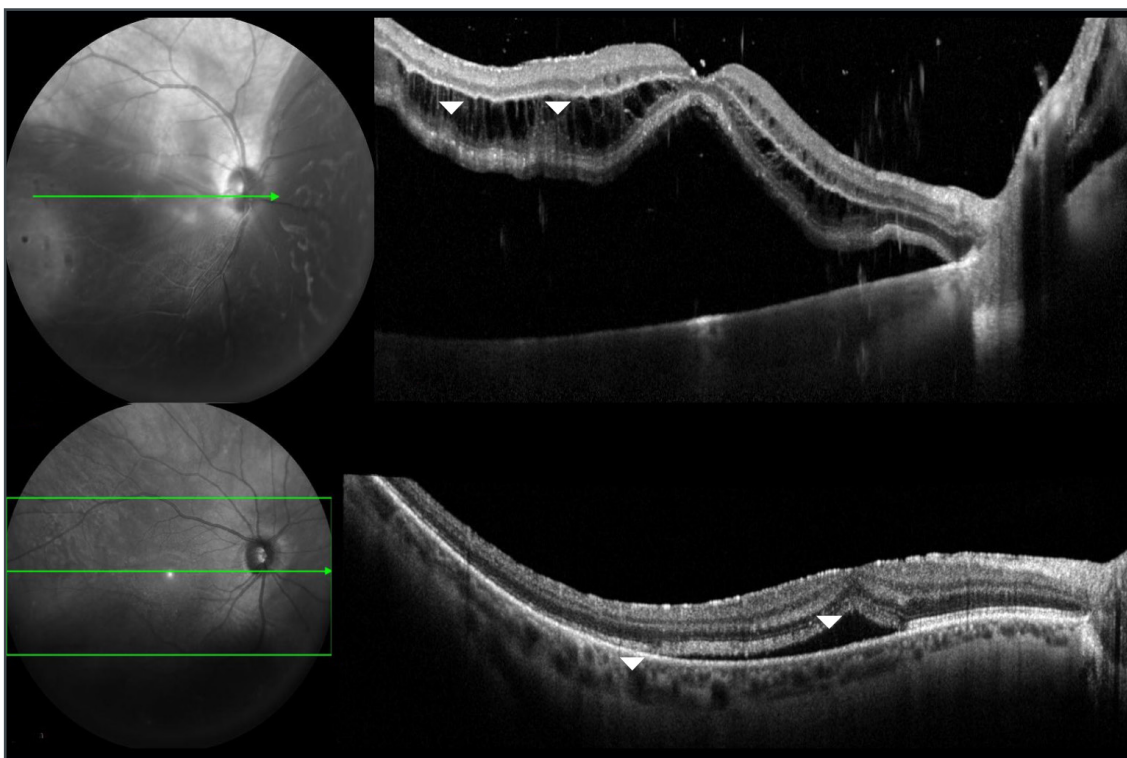


Fig 1 - Immagini pre-operatorie ad infrarossi (IR) e scansioni OCT che mostrano uno strato iperriflettente preretino (PHL) sulla superficie della macula negli occhi con distacco di retina regmetogeno. Un PHL limitato ad alcune aree maculari (punte di freccia), è definito come "focale" (A) mentre un PHL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

Risultati preoperatori

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

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

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

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

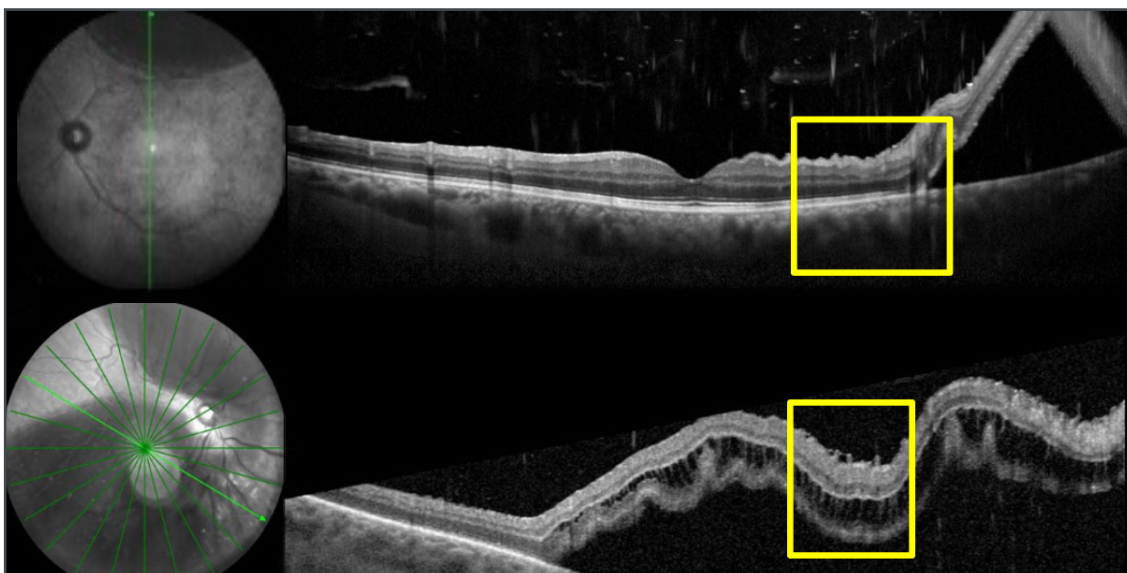


Fig. 2 - Immagini IR ed OCT di occhi con distacco di retina fovea-on (A) e fovea-off (B). In (A) è visibile un aspetto ondulato e seghettato della retina interna, che coinvolge la retina attaccata e inizia al confine tra la macula attaccata e distaccata. In (B) si nota un aspetto ondulato e seghettato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

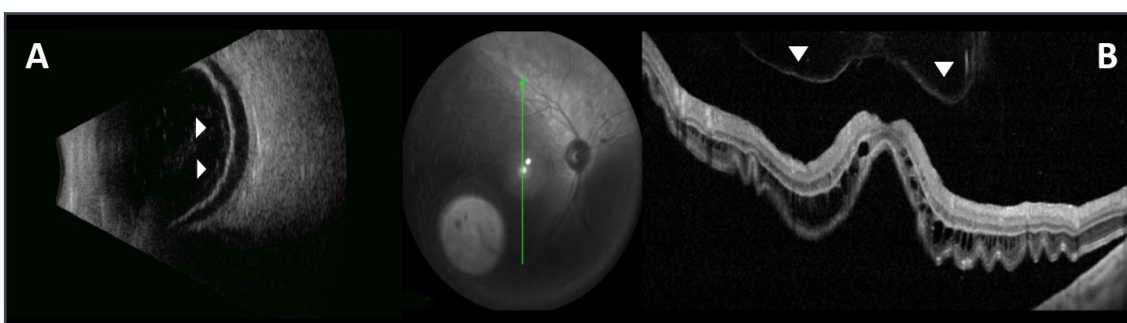


Fig. 3 - (A) Immagine ecografica B-scan (US) e OCT di un occhio con distacco di retina regmatogeno. (A) L'immagine trasversale degli US della media periferia retinica mostra una corteccia vitreale parzialmente staccata (punte di freccia) che decorre parallela alla retina staccata, il "segno di rivestimento."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

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

Le misurazioni della distanza tra la corteccia

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

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

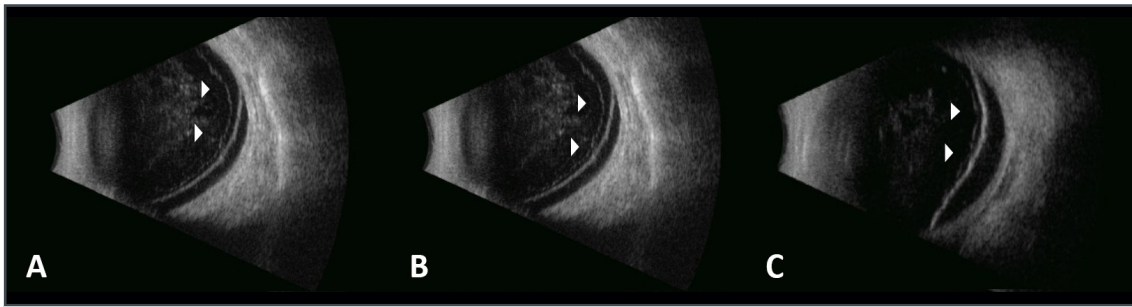


Fig. 4 - Esempi del "lining sign": la corteccia vitreale è parzialmente staccata (A-B) o completamente staccata (C) dalla retina e corre parallela alla retina attaccata e staccata.

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

Risultati intraoperatori

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

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

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

Associazione tra risultati preoperatori, intraoperatori e postoperatori

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

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

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

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

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

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

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

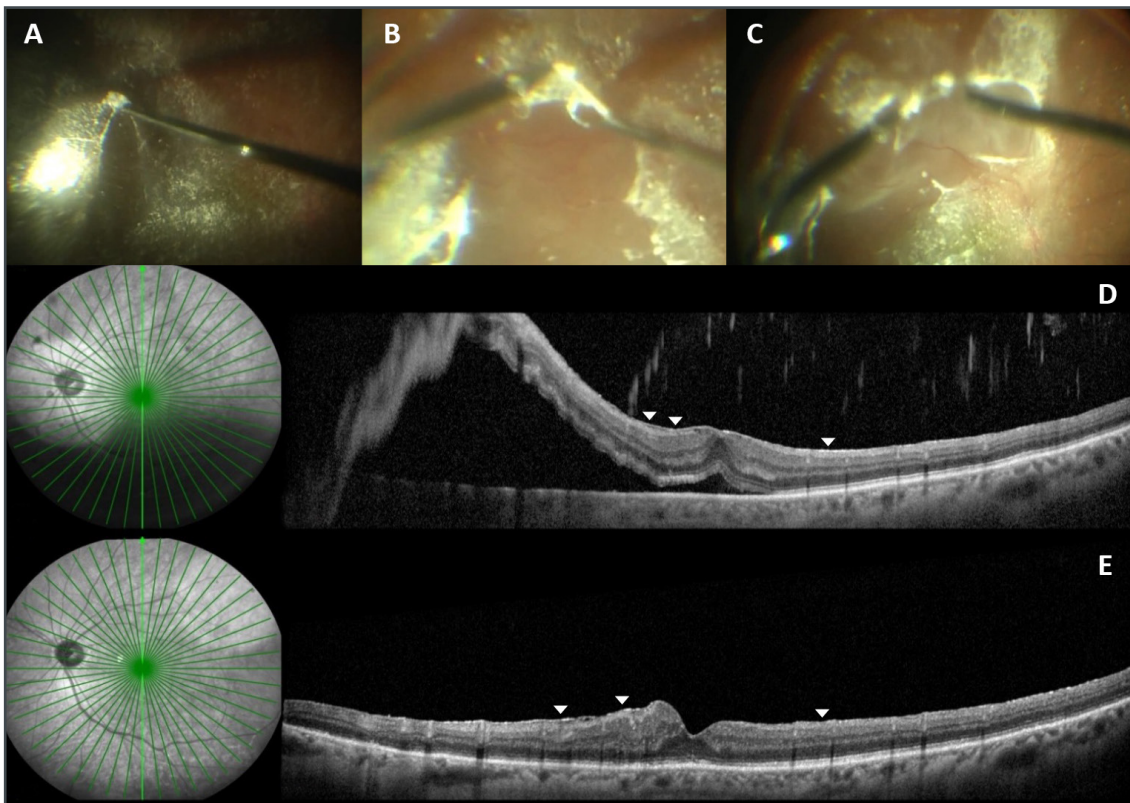


Fig. 5 - (A-B-C) Immagini a colori che mostrano la presenza intraoperatoria e il peeling dei resti della corteccia vitreale maculare (mVCRs) negli occhi con distacco di retina regmatogeno. (D) Immagine dell'OCT pre-operatorio che mostra uno strato iper-riflettente preretinico diffuso (PHL, frecce). (E)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

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

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

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

Discussione

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

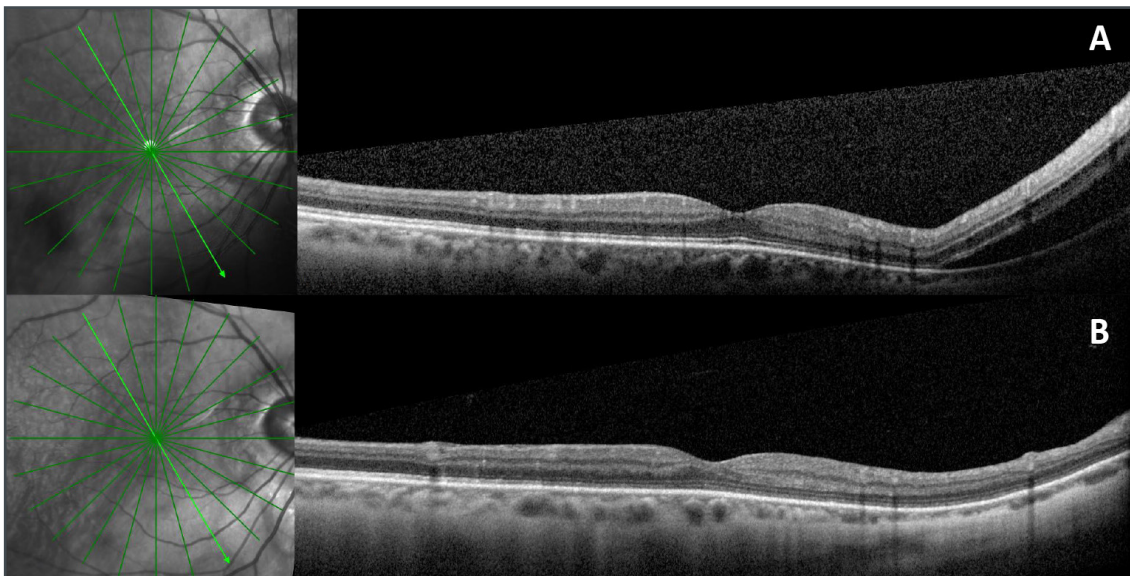


Fig. 6 - (A) Immagine OCT pre operatoria che non rivela un PHL evidente sulla superficie maculare. (B) Sei mesi dopo l'operazione con peeling di mVCRs, non ci sono evidenze di DONFL, suggestive di peeling involontario della membrana limitante interna. Le linee verdi brillanti sull'immagine infrarossa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

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

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

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

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

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

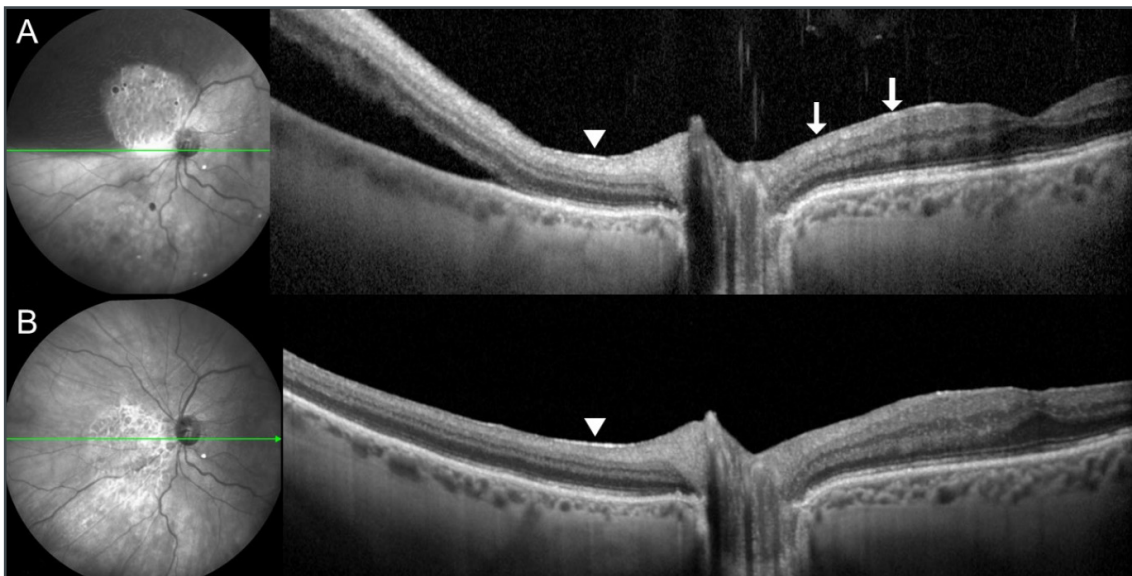


Fig. 7 - (A) Immagini ad infrarossi (IR) e scansioni OCT che mostrano la presenza pre-operatoria di uno strato iper-riflettente preretinico (PHL) sul lato nasale della macula (freccie) e nasalmente al disco ottico (punta di freccia) in un occhio condistacco di retina supero-nasale. (B) Un mese dopo la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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REFERENCES

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

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