

Gestione dell'aniridia congenita

lg

LINEA GUIDA



Ministero della Salute



Nota per gli utilizzatori

Le linee guida permettono il trasferimento nella pratica clinica delle conoscenze ottenute dalla ricerca biomedica e socio sanitaria.

Rappresentano la sintesi di un processo di revisione sistematica della letteratura scientifica sull'argomento e dei pareri degli esperti e costituiscono uno strumento utile per medici, ricercatori clinici e di base, operatori di sanità pubblica e del sociale, pazienti e familiari in termini di aggiornamento delle conoscenze, miglioramento della qualità assistenziale, organizzazione sistematica degli interventi e loro programmazione.

La misura dell'applicazione delle raccomandazioni contenute nelle linee guida rientra nell'area di competenza di ciascuna figura professionale coinvolta, del paziente e dei familiari e rappresenta l'irrinunciabile confronto tra le conoscenze scientifiche, la storia naturale della malattia e i bisogni dell'individuo.

Nell'ambito delle malattie rare, la bassa prevalenza rende complessa la realizzazione di studi epidemiologici e clinici in grado di fornire valide prove di efficacia a supporto delle raccomandazioni, per esempio riguardo l'applicazione di particolari indagini diagnostiche, la scelta di strategie terapeutiche alternative o la possibilità di specifici interventi socio sanitari. Tutto ciò è causa di profonda incertezza in ambito clinico e organizzativo che si traduce in un'eterogeneità di comportamenti decisionali.

Il razionale delle linee guida sulle malattie rare non può quindi basarsi esclusivamente sulle prove scientifiche disponibili, ma deve necessariamente includere i pareri motivati e condivisi del panel multidisciplinare di esperti che partecipano alla stesura di questi documenti.

Secondo la metodologia di elaborazione delle linee guida, condivisa in ambito internazionale, è opinione comune che un documento che contiene raccomandazioni fondate su pareri di esperti sia da considerare una linea guida con un livello di forza debole. Riteniamo, invece, che nell'ambito delle malattie rare, proprio a causa dell'esiguità di informazioni scientifiche basate su alti livelli di prova, le linee guida possano costituire un valido strumento per garantire l'appropriatezza clinica e l'equità assistenziale.

In considerazione della dimensione epidemiologica delle malattie rare, della loro complessità e della limitata possibilità di condurre studi randomizzati (considerati come livelli di prova più alti), il lavoro di stesura di linee guida sulle e per le malattie rare, condotto e condiviso dai massimi esperti per ciascuna malattia – ovvero da coloro che in prima persona assistono i malati e sostengono le loro famiglie – si traduce in un pregio unico che orienta il documento verso la via dell'implementazione.



Gestione dell'aniridia congenita

Data di pubblicazione: aprile 2013
Data di aggiornamento: aprile 2017

Redazione
Giulia Candiani, Raffaella Daghini, Zadiq, Milano

Impaginazione
Luisa Goglio

Questo documento è stato redatto con il supporto metodologico
del Sistema nazionale per le linee guida dell'Istituto superiore di sanità

Presentazione

Il Centro nazionale malattie rare dell'Istituto superiore di sanità presenta una nuova linea guida, dedicata al tema dell'appropriatezza nell'assistenza sanitaria alle persone con aniridia congenita.

In quanto malattia rara, la prima urgenza è quella di raccogliere tutte le informazioni disponibili, validarle e diffonderle tempestivamente ai pazienti e ai professionisti della salute, così da trasferire le migliori conoscenze biomediche nella pratica assistenziale corrente.

A tale scopo, un gruppo di esperti in ambito genetico e clinico, coordinato dal Centro nazionale malattie rare, ha lavorato insieme ai rappresentanti dei pazienti per approfondire gli aspetti dell'appropriatezza degli interventi per le problematiche oculistiche e oncologiche di questa condizione.

Non meno importante delle indicazioni cliniche è la sezione del documento dedicata agli ausili, alle soluzioni organizzative e alle figure di riferimento che favoriscono l'integrazione scolastica del bambino con aniridia.

Inoltre, la linea guida considera due altri temi centrali: l'organizzazione delle cure e i contenuti e le modalità della comunicazione fra il paziente e il professionista che lo cura.

Questa linea guida è indirizzata ai professionisti della salute, ai decisori di politiche sanitarie e scolastiche e alle Regioni quale strumento per le decisioni cliniche e organizzative.

Ai pazienti e ai familiari il documento viene offerto per una partecipazione attiva e consapevole alle scelte relative alla gestione di questa condizione.

Il documento intende inoltre contribuire a rafforzare la collaborazione multidisciplinare tra medici, assistenti sociali, psicologi, insegnanti e altri operatori sociosanitari, che rappresenta un'irrinunciabile esigenza nell'offerta ai cittadini di un'assistenza di qualità da parte del Servizio sanitario nazionale.

Domenica Taruscio

Centro nazionale malattie rare
Istituto superiore di sanità

Gruppo di lavoro

RESPONSABILE DEL PROGETTO

Domenica Taruscio Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma

COORDINATORI

Cristina Morciano Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma

Agata Polizzi Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma

PANEL MULTISCIPLINARE

Paolo Capozzi Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

Giuseppe Damante Università di Udine e Istituto di genetica, Azienda ospedaliero universitaria di Udine

Angela Valentina D'Elia Università di Udine e Istituto di genetica, Azienda ospedaliero universitaria di Udine

Alessandro Jenkner Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

Giorgio Marchini Università di Verona e Azienda ospedaliera universitaria integrata di Verona

Chiara Morini Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

Luisa Pinello Centro regionale specializzato per l'ipovisione infantile e dell'età evolutiva, Azienda ospedaliera di Padova e Università di Padova

Barbara Poli Associazione aniridia italiana

Paolo Rama Istituto scientifico San Raffaele, Milano

Antonino Romano Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

Corrado Teofili Associazione aniridia italiana

Marco Toscani Università di Verona e Azienda ospedaliera universitaria integrata di Verona

Pasquale Vadalà Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

Maurizia Viganò Istituto scientifico San Raffaele, Milano

Gabriele Vizzari Università di Verona e Azienda ospedaliera universitaria integrata di Verona

ESPERTI DOCUMENTALISTI

Alessandra Ceccarini Settore documentazione, Istituto superiore di sanità, Roma

Maurella Della Seta Settore documentazione, Istituto superiore di sanità, Roma

REFEREE

Roberto Bellucci Azienda ospedaliera universitaria integrata di Verona

Paolo Emilio Bianchi Policlinico San Matteo, Pavia

Roberto Carassa Centro italiano glaucoma, Milano

Elie Dahan Ein Tal Eye Center, Tel Aviv

Bruno Dallapiccola Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

Claudio Macaluso Università degli studi di Parma

Filippo Spreafico Fondazione IRCCS Istituto nazionale tumori, Milano

COORDINAMENTO EDITORIALE

Francesca Braguti Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma

SUPPORTO TECNICO-AMMINISTRATIVO

Linda Agresta Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma

Stefano Diemoz Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma

Italo Gentilini Settore documentazione, Istituto superiore di sanità, Roma

Fabiola Gnessi Centro nazionale malattie rare, Istituto superiore di sanità, Roma

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non essere nella condizione in cui i giudizi professionali relativi alla validità degli studi esaminati e alla formulazione delle raccomandazioni possano essere influenzati da interessi secondari come guadagni economici o interessi personali.

Guida ai livelli di prova e alla forza delle raccomandazioni

Nelle linee guida le raccomandazioni sono qualificate sulla base dei livelli di prova e della forza delle raccomandazioni.

I livelli di prova rappresentano il grado di validità degli studi condotti sull'argomento. Definiscono la probabilità, desunta dal disegno e dalla conduzione dello studio, che le conoscenze che da esso scaturiscono siano valide e prive di errori sistematici.

La forza delle raccomandazioni deriva dai livelli di prova disponibili e quindi dalla validità delle prove di efficacia. Rappresenta la probabilità che l'applicazione della raccomandazione nella pratica assistenziale determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione a cui la raccomandazione è rivolta.

Livelli di prova*

- I** Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o in *consensus conference*, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di questa linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura/intervento debba sempre essere raccomandata/o, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o dell'intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o dell'intervento.

* Buona Pratica Clinica (BPC): l'esecuzione è raccomandata sulla base del giudizio condiviso del panel, in caso di non disponibilità di studi clinici.

Indice

Elenco dei quesiti e delle raccomandazioni	9
Introduzione	23
- Aspetti epidemiologici e clinici dell'aniridia	23
- Implicazioni genetiche dell'aniridia	24
- Bibliografia	28
Metodi	31
- Percorso di elaborazione di una linea guida	31
- Scopo e destinatari	32
- Limiti della linea guida	32
- Chi ha elaborato la linea guida	32
- Fasi di sviluppo della linea guida	32
- Aggiornamento e implementazione	34
- Disponibilità del testo integrale	34
- Bibliografia	34
La consulenza genetica	35
- Quesiti e raccomandazioni	35
Aniridia e superficie oculare	37
- La superficie oculare	37
- Le alterazioni della superficie oculare nell'aniridia	37
- Cornea e limbus	38
- Quesiti e raccomandazioni	38
- Bibliografia	42
Diagnosi e trattamento della cataratta nell'aniridia	45
- Anomalie di trasparenza	45
- Anomalie di posizione	45
- Anomalie di forma	45
- Quesiti e raccomandazioni per la diagnosi	46
- Quesiti e raccomandazioni per il trattamento	47
- Quesiti e raccomandazioni per le complicanze	51
- Bibliografia	52

Glaucoma secondario in aniridia: diagnosi e trattamento	55
- Quesiti e raccomandazioni	55
- Bibliografia	59
Alterazioni della retina e del nervo ottico associate ad aniridia	61
- Basi genetiche delle alterazioni della retina e del nervo ottico associate all'aniridia	61
- Malformazioni della retina e del nervo ottico associate all'aniridia	61
- Deficit visivi associati alle alterazioni della retina e del nervo ottico nell'aniridia	61
- Quesiti e raccomandazioni	62
- Bibliografia	63
Strategie terapeutiche e riabilitative nel bambino	65
- Introduzione	65
- Quesiti e raccomandazioni	65
- Bibliografia	73
L'integrazione scolastica del bambino con aniridia	75
- Quesiti e raccomandazioni	75
- Bibliografia	79
Patologie associate ad aniridia con particolare riferimento all'oncologia	81
- Quesiti e raccomandazioni	81
- Bibliografia	85
L'informazione e la modalità di assistenza al paziente e ai familiari	87
- Quesiti e raccomandazioni per l'informazione	87
- Quesiti e raccomandazioni per la modalità di assistenza	88
- Bibliografia	90
Appendice 1. Ausili tiflogici	91
- Ausili ottici per lontano e per vicino	91
- Ausili elettronici (hardware e software)	92
Appendice 2. Checklist di informazione ai pazienti	94
Appendice 3. Elenco degli acronimi utilizzati	95

Elenco dei quesiti e delle raccomandazioni

Quesito 1 In presenza di un soggetto affetto da aniridia, perché è opportuno richiedere una consulenza genetica?

Raccomandazioni

BPC

A seguito della diagnosi clinica di aniridia si raccomanda di offrire al soggetto affetto e ai familiari la consulenza genetica, finalizzata a chiarire le caratteristiche del difetto, il modello di trasmissione e i rischi di ricorrenza. Devono essere illustrati i test genetici disponibili, a supporto della diagnosi clinica e per mantenere sotto controllo eventuali gravidanze a rischio.

BPC

In seno alla consulenza genetica si valuterà se il caso in esame è una forma sporadica o familiare. Questo aspetto ha conseguenze importanti sulla stima del rischio di ricorrenza nei familiari del o dei soggetti affetti. La stima del rischio di ricorrenza per i vari membri della famiglia e la valutazione delle possibili opzioni per la modifica del rischio (per esempio il test genetico prenatale) sono momenti fondamentali della consulenza genetica. L'eventuale test genetico per aniridia deve essere sempre preceduto da una consulenza genetica.

BPC

Durante la consulenza dovranno essere comunicati i vantaggi e i limiti del test genetico. I vantaggi sono principalmente due: la conoscenza della mutazione che causa la malattia in una data famiglia permette un'eventuale diagnosi prenatale; inoltre, sapere che la mutazione causativa può essere una delezione comprendente il gene *WT1* permette di precisare il rischio di tumore di Wilms. Dunque, il test genetico deve prevedere la possibilità di identificare sia mutazioni puntiformi (tramite sequenziamento) sia ampie delezioni del gene (tramite *Fluorescent In Situ Hybridization*, FISH o *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*, MLPA).

BPC

Il limite più rilevante del test genetico è che la mutazione causativa può essere individuata solo nel 50-60% di casi. Durante la consulenza genetica è necessario precisare che un eventuale risultato negativo del test non significa assenza di mutazione ma, piuttosto, che la mutazione non è stata identificata. Unicamente nei casi familiari, nel caso di negatività del test per l'identificazione di mutazione del gene *PAX6*, la possibilità di trasmissione del frammento genomico contenente la mutazione (e, dunque, la possibilità di diagnosi prenatale) può essere effettuata tramite l'approccio di diagnosi indiretta per *linkage*.

BPC

È raccomandato assicurarsi che il paziente e i familiari abbiano compreso le informazioni fornite durante la consulenza genetica.

Quesito 2 Quali sono le modalità d'indagine per porre una diagnosi di difetto delle cellule staminali dell'epitelio corneale (detto deficit limbare)?

Raccomandazioni

VI/A

Per la diagnosi delle manifestazioni corneali è raccomandato l'esame clinico eseguito con lampada a fessura.

VI/A

Se la cornea è opaca, l'esame con l'*Optical Coherence Tomography* (OCT) può essere utile per stabilire con maggior precisione la profondità dell'opacità e consente inoltre di esaminare le strutture del segmento anteriore nei casi in cui non siano visibili per una grave perdita di trasparenza della cornea.

VI/A

Per la diagnosi di deficit limbare è raccomandato l'esame clinico eseguito con lampada a fessura.

VI/B

La citologia a impressione è un esame più approfondito rispetto a quello eseguito con la lampada a fessura, poiché consente di quantificare in modo più preciso la gravità del danno. Si tratta però di un esame invasivo associato a seri difetti epiteliali, il cui utilizzo deve essere valutato caso per caso.

VI/A

La microscopia confocale è un esame meno invasivo rispetto alla citologia a impressione e potrebbe consentire in futuro di quantificare il danno limbare, seguire la progressione della malattia e valutare obiettivamente i risultati di un eventuale trattamento medico o chirurgico.

VI/A

Per la diagnosi di alterazione del film lacrimale è indicato lo Schirmer test, con il *Break-up Time Test* (BUT) e con l'osservazione della superficie oculare alla lampada a fessura dopo istillazione di coloranti vitali come la fluorescina, il rosa bengala e il verde di lissamina.

Quesito 3 Qual è l'efficacia dei trattamenti disponibili per le manifestazioni dell'aniridia sulla superficie oculare?

Raccomandazioni

VI/A

In caso di secchezza oculare, si raccomanda l'utilizzo di sostituti lacrimali in collirio o in gel, meglio se in preparazioni prive di conservanti.

VI/B

Di notte può essere utile l'uso di pomate per ottenere un effetto più prolungato.

VI/B

Nei casi più gravi può essere utile il collirio a base di siero autologo. Si consiglia di selezionare i casi da trattare secondo un criterio di reale necessità, per la possibilità di contaminazione del collirio e il successivo rischio di infezioni. Questo rischio può essere ridotto con l'utilizzo di preparazioni monodose. Sarebbe auspicabile che i servizi trasfusionali, responsabili del trattamento degli emoderivati, si organizzassero per fornire questo servizio.

VI/B

Le lenti a contatto sclerali possono dare un vantaggio proteggendo la superficie e mantenendo una raccolta d'acqua fra lente e superficie oculare.

VI/B

In caso di difetto epiteliale, si raccomanda di aumentare la frequenza delle instillazioni di lubrificanti privi di conservanti e di utilizzare la pomata di notte; si può usare anche una lente a contatto morbida terapeutica per alleviare la sintomatologia dolorosa e proteggere la superficie corneale, in modo da favorire la riepitelizzazione. Non ci sono prove che il bendaggio sia vantaggioso nel favorire la riepitelizzazione, per cui si può lasciare scegliere al paziente se tenere l'occhio bendato oppure no in base al vantaggio soggettivo.

VI/A

In caso di persistenza del difetto epiteliale, prima di tutto si consiglia di applicare una lente a contatto morbida terapeutica da lasciare in sede sino a completa riepitelizzazione, sostituendola ogni 2-3 settimane. Nei casi resistenti a ogni trattamento si è dimostrato molto efficace l'innesto di una membrana amniotica per risolvere la sintomatologia dolorosa e favorire una rapida riepitelizzazione.

In caso di perdita della trasparenza corneale, associata alla formazione di un panno corneale vascolarizzato (segno di deficit limbare):

VI/A

- è sconsigliato il trapianto della cornea, sia lamellare sia perforante

V/A

- gli innesti di cellule staminali limbari da donatore hanno una durata limitata nel tempo

V/B

- i risultati degli studi che riguardano innesti di cellule staminali prelevate da altri distretti del paziente, per esempio dalla mucosa orale, non sono ancora conclusivi

V/B

- per quanto riguarda la possibilità di ricorrere a una cornea artificiale, l'osteodontocheratoprotesi dà i risultati più stabili nel tempo, ma è un intervento impegnativo

V/B

- altre cheratoprotesi, per esempio quella di Boston, possono dare buoni risultati a

breve termine ma creano problemi nel lungo periodo e vanno quindi valutate con molta prudenza.

VI/B

In caso di perdita della trasparenza senza formazione di un panno corneale, può essere preso in considerazione il trapianto di cornea, meglio se lamellare.

Quesito 4A Nei soggetti affetti da aniridia, è necessario valutare la posizione e la trasparenza del cristallino ed effettuare visite oculistiche periodiche per diagnosticarne tempestivamente eventuali anomalie?

Quesito 4B A partire da quale età e con quale frequenza si raccomanda di esaminare il cristallino per diagnosticarne tempestivamente eventuali anomalie?

Raccomandazione

BPC

Si raccomanda di esaminare accuratamente, alla nascita, il cristallino dei bambini affetti da aniridia, se necessario anche con visite in narcosi, per identificare il più precocemente possibile anomalie di trasparenza e di posizione del cristallino che potrebbero incidere sullo sviluppo del sistema visivo in senso ambliopigeno. I controlli successivi devono avvenire a 6 mesi, 3 e 5 anni.

Quesito 5 Quali sono le indicazioni per un intervento di cataratta in soggetti affetti da aniridia?

Raccomandazione

V/C

Considerata la possibile insorgenza di complicanze – spesso di difficile gestione e potenzialmente dannose per la vista – come l'ipertono oculare, il distacco di coroide, le emorragie, il distacco di retina e lo scompenso corneale, l'intervento di cataratta deve essere considerato a rischio in questi pazienti. L'intervento è quindi raccomandato nei casi con cataratta avanzata che incide in modo significativo sul *visus*.

Quesito 6 Con quale tecnica si raccomanda di eseguire l'intervento di cataratta nei pazienti affetti da aniridia di età inferiore a 8 anni?

Raccomandazione

BPC

Per l'estrazione della cataratta congenita nei bambini di età inferiore a 8 anni, la tecnica raccomandata comporta: mantenitore di camera anteriore, due paracentesi al *limbus* posteriore, utilizzo di sostanze viscoelastiche pesanti per salvaguardare l'endotelio, capsuloressi, facoaspirazione, capsuloressi posteriore o capsulotomia con vitrectomo, vitrectomia anteriore.

Quesito 7 Qualora sia necessario, oltre all'intervento di cataratta, un altro intervento oculare (per esempio per il trattamento del glaucoma o di patologie riguardanti la superficie oculare) è opportuno eseguire i diversi interventi in un'unica seduta oppure separatamente?

Raccomandazione

BPC

Nel caso in cui la cataratta sia associata ad altre patologie, è consigliabile differire l'intervento di cataratta rispetto alle altre procedure chirurgiche.

Quesito 8A Quali sono le complicanze associate ad un intervento di cataratta?

Quesito 8B Successivamente all'intervento di cataratta, qual è la terapia indicata e quali controlli sono necessari?

Raccomandazioni

BPC

Le complicanze che possono insorgere in seguito all'intervento di cataratta sono l'ipertono postoperatorio, la progressione dello scompenso epiteliale corneale e la sindrome della fibrosi anteriore progressiva.

BPC

Nel decorso postoperatorio, si raccomanda una terapia con antibiotici topici e betabloccanti per 20 giorni. Si raccomanda di effettuare una sottocongiuntivale di cortisone a fine intervento. La somministrazione per via sistemica per un periodo di 8-10 giorni è da valutare caso per caso.

Inoltre si raccomandano controlli periodici del tono oculare. In particolare, si raccomanda il monitoraggio della pressione oculare soprattutto nei primi 3 mesi dopo l'intervento, unitamente al controllo delle condizioni della superficie oculare, del segmento anteriore e della retina.

Quesito 9 Quali sono le procedure diagnostiche da attuare in caso di glaucoma secondario in aniridia?

Raccomandazione

V/A

Si raccomanda che l'iter diagnostico e i controlli periodici di follow-up prevedano l'impiego di tonometria, ecobiometria e fundoscopia per l'esame della papilla; qualora età, nistagmo e compliance del paziente lo consentano, l'indagine deve essere completata da GDx o *Heidelberg Retinal Tomography* (HRT) oppure OCT papilla ed esame del campo visivo.

Quesito 10 Quali sono le procedure terapeutiche da mettere in atto in caso di glaucoma secondario in aniridia?

Raccomandazione

V/A

In caso di glaucoma secondario, si raccomanda di ricorrere all'impiego di farmaci antiglaucomatosi e miotici in preparazioni prive di conservanti, ove esistenti. Qualora la terapia medica sia inefficace, si raccomanda di ricorrere, in successione, ai seguenti interventi chirurgici: goniectomia, trabeculotomia combinata o meno a trabeculectomia e impianto drenante.

Quesito 11A Quali sono gli esami strumentali raccomandati in caso di diagnosi di aniridia al fine di valutare la presenza di alterazioni della fovea e del nervo ottico?

Quesito 11B Quali esami si raccomandano al follow-up e con quale frequenza vanno eseguiti?

Raccomandazioni

BPC

Per diagnosticare alterazioni a carico della fovea e del nervo ottico, si raccomanda di eseguire:

- l'oftalmoscopia con particolare attenzione alla periferia retinica e all'area foveolare
- esami strumentali come elettroretinografia (ERG) e potenziali evocati visivi (PEV), OCT e fluoroangiografia, per valutare rispettivamente la funzionalità retinica e del nervo ottico, l'ipoplasia della fovea e del nervo ottico e lo stato di vascolarizzazione della retina.

BPC

Si raccomanda l'acquisizione di una documentazione fotografica della retina e del nervo ottico con una *panfundus*-camera.

BPC

Gli esami vanno eseguiti al momento dell'inquadramento del paziente, possibilmente entro i 3 mesi di vita.

BPC

In considerazione della complessità, dell'invasività delle indagini da eseguire e della necessità della assoluta collaborazione del paziente ai fini dell'attendibilità dei risultati, nei bambini è necessario ricorrere alla narcosi; si raccomanda quindi di far coincidere in un'unica seduta anestesiológica l'esecuzione di tali esami. Per gli esami elettrofunkzionali (ERG e PEV), va valutato caso per caso se eseguirli in narcosi o in condizioni di veglia, data la presenza di numerose variabili che possono condizionare la modalità d'esame. Al follow-up, si raccomanda di sottoporre i bambini con aniridia e alterazioni retiniche e del nervo ottico a controlli clinici oculistici trimestrali e a valutazioni oculistiche strumentali annuali.

Quesito 12 Quali sono gli elementi da valutare per definire le scelte terapeutico-riabilitative nel bambino con aniridia?

Raccomandazione

BPC

Per definire le scelte terapeutiche e riabilitative, al fine della preservazione della funzione visiva, si raccomanda un'attenta valutazione dei dati anamnestici, dell'eventuale presenza di fotofobia e la misura dell'acuità visiva mediante test adeguati per l'età e il grado di collaborazione del bambino.

Quesito 13 Quale trattamento è appropriato per la fotofobia?

Raccomandazioni

BPC

Per evitare abbagliamenti, si raccomanda l'adozione di misure preventive come la protezione da luci intense e una buona illuminazione della stanza con luce indiretta e diffusa. Si raccomanda inoltre di evitare la visione di schermi o video luminosi in assenza di luce ambientale, l'accostamento di fonti luminose agli occhi, riflessi anomali e lampade puntiformi vicino al libro, di utilizzare lampade schermate, di indossare occhiali da sole e un cappello con visiera.

BPC

L'utilizzo dei filtri spettrali è raccomandato per ridurre l'abbagliamento.

V/B

Gli studi presenti in letteratura mostrano un miglioramento della fotofobia e dell'abbagliamento con l'utilizzo delle misure preventive sopra descritte.

Quesito 14 Qual è l'efficacia degli approcci terapeutici disponibili per la correzione dei difetti refrattivi nell'aniridia?

Raccomandazioni

BPC

Si raccomanda la correzione del difetto refrattivo con occhiali o lenti a contatto (LAC) dopo esame in cicloplegia. Le lenti a contatto vanno usate con prudenza nell'aniridia, quando sono alterati la lubrificazione e l'epitelio corneale.

Non vi è accordo in letteratura se le LAC siano da preferire per la correzione ottica dei difetti refrattivi. Le LAC sono indicate particolarmente nei difetti miopici elevati e nelle anisometropie. L'ambliopia, quando presente, va trattata con occlusione o penalizzazione.

V/B

Sono raccomandate le LAC al silicone nell'afachia chirurgica post intervento di cristallino.

V/B

L'uso delle LAC cosmetiche morfo-funzionali deve essere valutato caso per caso dopo un'attenta considerazione del rapporto beneficio-danno.

BPC

È consigliabile un controllo ogni 6 mesi. Se è presente ambliopia sono necessari controlli più frequenti. Se vi è una patologia della cornea, del cristallino o un glaucoma, si raccomandano controlli più frequenti, che dipendono dal singolo caso e dai problemi emergenti.

Quesito 15 Quale trattamento riabilitativo visivo è appropriato nel bambino con aniridia?

Raccomandazioni

BPC

Nel bambino con aniridia si raccomanda di mettere in atto una strategia riabilitativa integrata finalizzata a facilitare lo sviluppo motorio, neurologico, cognitivo e relazionale del soggetto.

BPC

La strategia riabilitativa visiva deve includere la riduzione dell'abbagliamento, la correzione ottica e una disposizione dell'ambiente che preveda lo sfruttamento dei contrasti (per minimizzare la difficoltà di visione di stereopsi), l'utilizzo di una adeguata illuminazione e di scelte ergonomiche per la postura e per la presenza di nistagno (banco inclinato, leggìo, sedia ergonomica).

BPC

La riabilitazione visiva può essere attuata con ausili ottici/elettronici e non ottici. Per migliorare la visione per vicino, in presenza di ipoplasia maculare, è raccomandabile l'uso di sistemi ingrandenti per vicino, ottici ed elettronici, come videoingranditore fisso o portatile e computer con adattamenti come tastiera, software ingrandente, *screen reader*, sintesi vocale, audiolibri, *markers* tattili, di lettura e scrittura *braille*.

V/B

Per migliorare la visione per lontano si raccomanda l'uso di sistemi ottici ingrandenti per lontano.

BPC

Sono raccomandati interventi educativi, di orientamento, mobilità e autonomia personale, modellati sulle esigenze specifiche del soggetto.

BPC

Sono raccomandati una valutazione e un sostegno psicologico del bambino ipovedente con aniridia per le ricadute che può avere l'ipovisione sull'immagine di sé, sull'autostima e su eventuali problemi estetici relativi all'uso di ausili o altro.

BPC

Il sostegno ai genitori è raccomandato a partire dalla diagnosi di aniridia che deve essere comunicata offrendo informazioni adeguate sulla condizione, sulle possibilità visive del bambino, e sugli approcci terapeutico-riabilitativi appropriati.

BPC

Si raccomanda una valutazione del profilo cognitivo, comportamentale e neuropsicologico per i diversi quadri sindromici con aniridia (sindromi WAGR e di Gillespie).

Quesito 16 Quali interventi sono appropriati per favorire l'integrazione scolastica del bambino con aniridia?

Raccomandazioni

BPC

Si raccomanda di elaborare un piano che favorisca l'integrazione scolastica dei bambini con deficit sensoriale visivo da aniridia, sulla base delle indicazioni di un team multidisciplinare e multiprofessionale che includa l'oftalmologo, il tiflopedagogo e lo psicologo insieme alle figure scolastiche di riferimento, cioè gli educatori, l'insegnante di sostegno e il lettore o la lettrice.

BPC

Il team multidisciplinare e multiprofessionale deve offrire informazioni ai genitori dei bambini con deficit sensoriale visivo da aniridia affinché possano collaborare all'impostazione corretta del percorso formativo dei figli. I genitori devono ricevere informazioni e supporto dalla comunicazione della diagnosi alle scelte scolastiche del figlio.

BPC

Si raccomandano adeguati programmi di formazione e aggiornamento continuo per le figure educative coinvolte – gli insegnanti, gli insegnanti di sostegno e i lettori/lettrici – sui procedimenti metodologici-didattici, sulle tecniche e sui materiali speciali.

BPC

È raccomandata la richiesta di assistenza scolastica domiciliare (da parte del lettore/lettrici) a partire dalla scuola dell'infanzia.

Quesito 17 Nell'ambito della sindrome WAGR, quali indagini strumentali si raccomanda di eseguire e con quale frequenza per diagnosticare il più precocemente possibile il tumore di Wilms (nefroblastoma)?

Raccomandazione

IV/B

Lo screening per il tumore di Wilms nei soggetti affetti da sindrome WAGR deve prevedere, oltre all'esame clinico, un'ecografia renale a cadenza trimestrale dalla diagnosi dell'aniridia fino all'età di 5 anni.

Quesito 18 Come si raccomanda di trattare il tumore di Wilms in soggetti con sindrome WAGR?

Raccomandazione

I/A

Il tumore di Wilms insorto in soggetti affetti da sindrome WAGR deve essere trattato in accordo con i protocolli correnti nazionali o internazionali per il tumore di Wilms. È importante che pazienti con Tumore di Wilms insorto in sindrome WAGR siano indirizzati e seguiti in centri con una consolidata esperienza nella gestione medica e chirurgica del tumore di Wilms pediatrico.

Quesito 19 Quali sono i contenuti informativi, le modalità e i tempi della comunicazione con i soggetti affetti da aniridia e con i familiari per favorire scelte consapevoli sull'assistenza?

Raccomandazioni

BPC

Si raccomanda di indirizzare i genitori ai centri territoriali che si occupano di bambini con minorazione visiva, in modo che, fin dai primi mesi di vita del bambino, i genitori possano ricevere assistenza ed essere istruiti sulle tecniche per favorire lo sviluppo della funzione visiva e la coordinazione oculo-motoria.

BPC

Si raccomanda di porre particolare attenzione al potenziamento delle competenze dei genitori del bambino con aniridia attraverso un'adeguata informazione e formazione. È importante prevedere, ove necessario, un sostegno psicologico, con l'obiettivo di facilitare la condivisione e l'attuazione delle scelte terapeutiche, riabilitative e assistenziali e di favorire il corretto instaurarsi della relazione genitore-bambino.

BPC

Si raccomanda di fornire informazioni al paziente adulto o ai familiari del bambino sulla legislazione vigente che regola la rete nazionale delle malattie rare e le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie (DM 279/2001). In particolare, si raccomanda di specificare che l'aniridia è una patologia rara presente all'interno dell'Allegato 1 del DM 279/2001 (con codice RN0110) per l'erogazione delle prestazioni in regime d'esenzione. A tale scopo, lo specialista del presidio della rete deve redigere il certificato di diagnosi con cui l'Azienda sanitaria locale rilascia l'attestato di esenzione.

BPC

Si raccomanda di fornire informazioni in materia di certificazione della disabilità e sulle provvidenze previste per i minori disabili della vista e per i loro genitori, indirizzando la famiglia ai distretti sanitari e alle altre istituzioni coinvolte per quanto di competenza, in modo da facilitare l'accesso alla cura e all'assistenza.

BPC

Si raccomanda di fornire alle famiglie informazioni sull'esistenza dell'associazione dedicata all'aniridia (Associazione aniridia italiana) che riunisce i pazienti affetti da tale malattia e le loro famiglie, come pure sull'esistenza delle associazioni di disabili visivi e di malati rari.

Quesito 20 Quali aspetti organizzativi è opportuno considerare nella pianificazione dell'assistenza ai soggetti affetti da aniridia e ai familiari?

Raccomandazioni

BPC

Allo scopo di migliorare la qualità dell'assistenza clinica e di ridurre il più possibile il ritardo diagnostico, si raccomanda di indirizzare il paziente con sospetta aniridia a centri clinici (presidi secondo il DM 279/2001) presso cui operano figure professionali di elevata esperienza clinica per tale patologia e dotati di strutture per la diagnostica strumentale e genetico-molecolare (ospedali, dipartimenti universitari, IRCSS), dove sia possibile intraprendere un percorso diagnostico appropriato e applicare specifici protocolli terapeutici. Qualora ciò non fosse possibile, si raccomanda di realizzare e promuovere una rete assistenziale dedicata che sia in grado di assicurare tutte le fasi del percorso diagnostico e assistenziale.

BPC

Al fine di una diagnosi appropriata e tempestiva di aniridia, dell'identificazione di eventuali sindromi malformative associate e di un adeguato percorso diagnostico e di follow-up, si raccomanda che nella formazione e nell'aggiornamento professionale di neonatologi, pediatri, pediatri oncologi, neuropsichiatri infantili, psicologi, ginecologi, medici di medicina generale e dei servizi territoriali, siano incluse in modo sistematico le informazioni volte a migliorare le conoscenze nell'ambito delle malattie rare, incluse quelle di interesse oculare, tale da favorire nella pratica clinica la formulazione del sospetto diagnostico di patologia oculare rara e un'adeguata gestione clinica del paziente anche a livello territoriale.

BPC

Si raccomanda che, al momento della diagnosi di aniridia in un neonato, si instauri una collaborazione tra lo specialista oculista che ha effettuato la diagnosi e il pediatra di libera scelta del piccolo paziente, per fornire informazioni sulla malattia e su ciò che il follow-up comporta; si raccomanda, inoltre, che tale collaborazione continui successivamente, affinché il pediatra sia informato sull'evoluzione della patologia e lo specialista oculista sia disponibile a rispondere agli eventuali quesiti clinici che potrebbero insorgere nel corso dello sviluppo del bambino. Si raccomanda che il medesimo approccio venga adottato anche dallo specialista oculista e dal medico di medicina generale che segue l'adulto.

BPC

Si raccomanda che la struttura ospedaliera di riferimento favorisca la regolare attuazione

dei protocolli di sorveglianza e delle visite di controllo, assistendo la famiglia nella loro programmazione e adottando le opportune misure organizzative (per esempio la concentrazione di più visite nella stessa giornata), riducendo al minimo gli adempimenti e semplificando le procedure di accesso alla cura.

BPC

Si raccomanda che tra le figure professionali coinvolte nell'assistenza del paziente con aniridia si attui un coordinamento diretto a garantire la migliore gestione della patologia anche ai fini dell'autonomia personale e sociale del paziente; in alcuni casi, in relazione alla complessità delle manifestazioni cliniche e all'impatto della diagnosi sul nucleo familiare, può essere utile prevedere la figura di un coordinatore, come quella del *case manager*, presso il distretto sanitario di residenza del paziente.

BPC

Nel caso sia necessario un intervento chirurgico eseguito in un ospedale e/o da uno specialista diverso da quello che abitualmente segue il paziente, si raccomanda che i due specialisti rimangano in contatto e collaborino per un'attenta e proficua gestione della fase postoperatoria e del follow-up a medio e lungo termine; in particolare, si raccomanda che venga concordato un approccio comune di valutazione delle condizioni cliniche del paziente e di esecuzione delle indagini strumentali che consenta di ridurre al minimo lo spostamento dei soggetti affetti.

BPC

Per consentire la sorveglianza della malattia e la programmazione degli interventi sanitari, nonché promuovere la ricerca, si raccomanda che i dati del paziente, raccolti dai centri clinici di riferimento identificati nell'ambito della rete nazionale per le malattie rare, siano trasmessi al Registro regionale delle malattie rare e quindi afferiscano al registro nazionale presso il Centro nazionale malattie rare dell'Istituto superiore di sanità. Si raccomanda inoltre di offrire informazioni adeguate ai pazienti e ai familiari sulle finalità del registro.

Introduzione

Aspetti epidemiologici e clinici dell'aniridia

L'aniridia è una patologia oculare estremamente rara. La prevalenza della malattia in Norvegia e in Svezia è stata stimata rispettivamente pari a 1:76.000 e 1:70.000¹. In Danimarca è stata stimata una prevalenza puntuale di uno su 40.000 nati vivi², mentre in Spagna è stata registrata una prevalenza pari a 0,42 su 100.000 nati vivi³.

L'aniridia (OMIM 106210) è caratterizzata da ipoplasia congenita dell'iride di grado variabile, sino a completa aplasia bilaterale. Si associa precocemente a nistagmo, fotofobia, ambliopia e grave riduzione dell'acuità visiva.

In età giovane-adulta, possono manifestarsi cheratopatie come alterazioni epiteliali centrali, opacità corneali, panno vascolare periferico e deficit di cellule staminali limbari. Possono anche essere presenti cataratta, lussazione del cristallino e glaucoma responsabili di un ulteriore e progressivo deficit visivo⁴.

Nel 70% dei casi l'aniridia si trasmette con modalità di tipo autosomico dominante; circa il 30% dei casi sono invece sporadici⁵. La malattia è causata da mutazioni del gene *PAX6* (cromosoma 11p), che ha un ruolo chiave nel differenziamento cellulare e nello sviluppo embrionale, essendo coinvolto nella morfogenesi dell'occhio, del bulbo olfattivo, del tubo neurale e del cervello, nonché di altri organi come il pancreas e l'intestino². Nella maggior parte dei soggetti con aniridia vi è la perdita di funzione di una copia del gene *PAX6*; nei due terzi dei casi si osservano mutazioni intrageniche, mentre in un terzo circa dei pazienti sono presenti riarrangiamenti cromosomici (delezioni, traslocazioni e inversioni). Le mutazioni possono interessare il gene strutturale o regioni di altri geni regolatori dello sviluppo (come *SOX2*), cellule d'adesione e proteine strutturali della cornea e del cristallino.

Dal punto di vista clinico, l'aniridia può presentarsi come anomalia oculare isolata senza un apparente coinvolgimento sistemico, oppure può essere parte di uno spettro sindromico più complesso. Alterazioni più ampie del cromosoma 11p, comprendenti sia il gene *PAX6* sia l'adiacente gene *WT1*, sono causa di una sindrome da geni contigui, la sindrome WAGR, caratterizzata da tumore di Wilms, aniridia, anomalie genito-urinarie e ritardo mentale⁶.

La sindrome di Gillespie (OMIM 206700) è un'altra patologia congenita estremamente rara caratterizzata da aplasia della regione peripupillare, atassia cerebellare e ritardo dello sviluppo psicomotorio. Questa sindrome viene considerata geneticamente distinta dall'aniridia, sebbene mutazioni *PAX6* intrageniche siano state descritte in due soggetti con un fenotipo sovrapponibile alla sindrome di Gillespie.

Implicazioni genetiche dell'aniridia

A cura di **Giuseppe Damante, Angela Valentina D'Elia**

Il gene *PAX6*

L'aniridia è causata da mutazioni del gene *PAX6*, che codifica per un fattore di trascrizione coinvolto nello sviluppo oculare dagli invertebrati, come il moscerino della frutta (*Drosophila melanogaster*), all'uomo⁷⁻⁹.

Il gene *PAX6* è stato clonato nel 1991¹⁰; nel 1992 è stato isolato un cDNA omologo dall'embrione di topo¹¹. La proteina umana e quella murina presentano una quasi assoluta omologia di sequenza ed entrambe appartengono alla famiglia delle proteine PAX, comprendente 9 membri che condividono un dominio *paired*. Ognuno dei geni codificanti le proteine PAX ha un'espressione tessuto-specifica; ogni proteina PAX ha un ruolo nello sviluppo e nel funzionamento di uno o più organi. Il dominio *paired* è lungo circa 120 aminoacidi e serve per l'interazione specifica con le sequenze di DNA. La proteina *PAX6* interagisce con le sequenze di DNA anche con un altro dominio *homeodomain*, che si estende per circa 60 aminoacidi ed è situato in posizione C-terminale rispetto al dominio *paired*¹².

Il gene *PAX6* è altamente conservato a livello filogenetico. Praticamente tutti gli animali hanno almeno un gene molto simile al gene *PAX6* umano. Per esempio, nella *Drosophila* è presente un gene codificante sia per un dominio *paired* sia per un *homeodomain*, che presenta un'estesa omologia di sequenza con il gene *PAX6* umano; è chiamato *eyeless* (*ey*) in quanto alcune sue varianti alleliche mutate si associano a strutture oculari anomale¹³.

Il gene *PAX6* nell'uomo è localizzato sul braccio corto del cromosoma 11 (11p13). Si estende per una lunghezza di 22,4 kb e comprende 14 esoni⁹. Il trascritto maturo di *PAX6* è lungo circa 2,7 kb¹⁰. La trascrizione di *PAX6* è controllata da due promotori, P0 e P1, diversamente regolati da elementi posti in cis e attivati secondo modalità tessuto-specifiche^{14,15}.

La proteina codificata dal gene *PAX6*, oltre ai domini per l'interazione con il DNA (*paired* e *homeodomain*), possiede un dominio al C-terminale (PST), ricco di prolina, serina e treonina. Prima della regione PST si trova una regione *linker*, lunga 78 aminoacidi, che contiene un'alta percentuale di residui di glicina (16,7%) e glutamina (12,8%)⁹.

Il dominio *paired* è suddiviso in un sottodominio N-terminale (residui 1-60), contenente un motivo beta corto e tre alfa-eliche arrangiate secondo un motivo elica-giro-elica, e un sottodominio C-terminale (residui 77-133), contenente anch'esso tre alfa-eliche. Non sembra che esistano interazioni dirette proteina-proteina tra i due sottodomini.

L'*homeodomain* (HD) è un dominio proteico di circa 60 aminoacidi, caratterizzato da tre strutture di tipo alfa-elica (elica I, II e III) arrangiate secondo un'organizzazione globulare compatta^{16,17}.

L'espressione tessuto-specifica del gene *PAX6* è identica nel topo e nell'uomo. Questo gene viene espresso in vari tessuti, sia durante lo sviluppo embrionale sia nell'organismo adulto.

PAX6 riveste un ruolo fondamentale nello sviluppo completo del cristallino e nell'attivazione trascrizionale dei suoi geni strutturali, come le zeta-cristalline^{18,19}. Ha un ruolo

determinante nella differenziazione dei progenitori multipotenti delle cellule retiniche ed è indispensabile nel mantenimento dell'espressione tessuto-specifica di questo tipo di cellule^{20,21}. La presenza dell'isoforma contenente l'esone 5a, inoltre, garantisce la corretta crescita dell'occhio²¹.

PAX6 è espresso durante i primissimi stadi dello sviluppo embrionale del pancreas e la sua espressione continua anche nelle cellule endocrine adulte. Topi mutanti omozigoti per *PAX6* non hanno cellule in grado di produrre il glucagone, suggerendo che questo gene sia essenziale per la differenziazione delle cellule alfa del pancreas²². Inoltre *PAX6*, legandosi a elementi comuni nei promotori dei geni per l'insulina, il glucagone e la somatostatina, attiva i promotori dei geni che codificano per questi ormoni²³.

Sono stati descritti pazienti che presentano aniridia e diabete associati a mutazioni del gene *PAX6*, suggerendo che le due patologie abbiano un meccanismo regolatore comune²⁴.

Nel sistema nervoso, *PAX6* controlla la migrazione e il differenziamento di alcuni specifici progenitori delle cellule neurali encefaliche. La sua presenza, in associazione al fattore *Emx2*, regola la formazione delle aree corticali e conferisce "identità di area" alle diverse cellule^{25,26}. L'analisi dell'espressione genica nei topi mutanti dimostra che *PAX6* regola l'espressione di *Neurog2* nel midollo spinale e controlla in modo differenziale distinti *enhancer* lungo l'asse dorso-ventrale²⁷.

Le cellule radiali gliali, precursori degli astrociti, sono presenti ubiquitariamente nel sistema nervoso centrale in fase di sviluppo. Alcuni studi sperimentali hanno dimostrato che queste cellule, isolate dalla corteccia di topi mutanti per *PAX6*, hanno un ridotto potenziale neurogenico, suggerendo l'importanza di questo gene nel differenziamento del sistema nervoso centrale²⁸.

PAX6 è coinvolto nello sviluppo della tasca di Rathke e dell'ipofisi anteriore e la sua espressione è essenziale nella differenziazione dei diversi tipi cellulari (cellule somatotrope, lattotrope e tireotrope) lungo l'asse dorso-ventrale dell'adenipofisi²⁹.

Uno studio³⁰ ha riesaminato le basi molecolari di alcune disfunzioni ipofisarie nel topo e nell'uomo e ha identificato 12 fattori di trascrizione considerati critici per lo sviluppo e la funzionalità dell'ipofisi, compreso il gene *PAX6*.

Le basi genetiche dell'aniridia

L'aniridia viene trasmessa con una modalità autosomica dominante. Ogni gene, in ogni cellula, è presente in due copie (dette alleli) provenienti ognuna da un genitore. Una malattia è definita dominante quando si esprime anche nel soggetto eterozigote (cioè che possiede un solo allele mutato). Di conseguenza, una persona affetta trasmette la mutazione in media alla metà dei propri figli, indipendentemente dal loro sesso.

La maggior parte dei soggetti con aniridia (circa il 70%) ha un genitore affetto (aniridia familiare), mentre il 30% circa non ha una storia familiare di malattia (aniridia sporadica)³¹.

I casi sporadici sono originati da una nuova mutazione durante la gametogenesi. Il tasso di mutazioni patogenetiche del gene *PAX6* è circa 10^{-5} - 10^{-6} ; ciò significa che ogni individuo sano ha una probabilità di generare un figlio affetto da aniridia a causa di una nuova mutazione compresa tra 1/100.000 e 1/1.000.000.

L'aniridia si può presentare a livello clinico come un'anomalia oculare isolata, causata da

mutazioni puntiformi di *PAX6* o da delezioni a livello sia del gene strutturale sia delle regioni regolatorie che controllano l'espressione di *PAX6*. Nel 15% dei casi l'aniridia è un'espressione clinica della sindrome WAGR (acronimo dei segni principali della malattia: tumore di Wilms, un tumore del rene, Aniridia, anomalie Genito-urinarie e Ritardo mentale), che è causata da una delezione citogeneticamente visibile a livello della banda 11p13, oppure da una delezione submicroscopica, che coinvolge il gene *PAX6* e l'adiacente gene *WT1*³².

Un database interattivo per l'analisi delle mutazioni riguardanti *PAX6* è disponibile all'indirizzo http://lsdb.hgu.mrc.ac.uk/home.php?select_db=PAX6. Contiene al momento 309 mutazioni, 286 delle quali associate a difetti congeniti dell'occhio e 23 polimorfismi apparentemente neutrali^{33,34}. Le mutazioni patogenetiche comprendono 102 nonsense (35,7% del totale), 68 delezioni o inserzioni *frameshift* (23,8%), 50 missenso (17,5%), 36 mutazioni di *splicing* (12,6%), 16 delezioni o inserzioni *in frame* (5,6%) e 14 mutazioni *run on* (4,8%). Le mutazioni nonsense introducono un codone prematuro di stop; nelle mutazioni di *splicing* e nelle delezioni o inserzioni *frameshift* la proteina a valle della mutazione è fortemente alterata e quindi non funzionante. Queste tre categorie di mutazioni costituiscono oltre il 72% di tutte le mutazioni patogenetiche finora identificate³²⁻³⁶. Delle 286 mutazioni patogenetiche presenti nel database, 257 (89,9%) si associano all'aniridia, mentre 29 (10,1%) si associano ad altri fenotipi, come l'ipoplasia della fovea, la microftalmia e i difetti del nervo ottico^{33,34}. Tra le mutazioni causa di aniridia, le poche missenso (11,7%) codificano per proteine con verosimile perdita di funzione^{34,37-40}. Delle 29 mutazioni note associate a difetti oculari (in assenza di aniridia), il 69% sono missenso³⁴. Ciò significa che l'aniridia si associa più frequentemente alle mutazioni che comportano l'inattivazione completa della proteina (mutazioni nonsense, *frameshift*, di *splicing*, delezioni di tutto il gene o di una sua parte significativa), mentre gli altri fenotipi oculari si associano a mutazioni missenso. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che le mutazioni missenso determinano, a livello proteico, la modificazione di un solo aminoacido. Questa classe di mutazioni non inattiva completamente la funzione della proteina, ma la modifica e, di conseguenza, causa un fenotipo diverso dall'aniridia.

Le mutazioni missenso sono per lo più localizzate nel dominio *paired* (esoni 5, 5a, 6 e 7) e si associano a fenotipi che colpiscono i tessuti comunque coinvolti nell'aniridia, come la fovea, il nervo ottico e l'iride^{41,42}.

Le mutazioni che introducono un prematuro codone di stop presumibilmente hanno un effetto dominante negativo, in quanto la proteina *PAX6* tronca contenente solo i domini di legame al DNA potrebbe acquisire una maggiore capacità di legare le sequenze *target* senza attivare i geni a valle, e quindi potrebbe interferire con la funzione della proteina normale^{43,44}.

Ci si potrebbe aspettare che le mutazioni troncanti la normale sequenza proteica di *PAX6* si associno a una malattia poco grave (o addirittura non comportino una patologia) se la mutazione altera solo la parte C-terminale della proteina, risparmiandone i domini funzionali. In realtà, lo studio delle correlazioni genotipo-fenotipo delle mutazioni presenti nel database suggerisce che la posizione della mutazione troncante non abbia un rapporto preciso con le conseguenze fenotipiche *in vivo*. Infatti, le mutazioni troncanti si associano all'aniridia in modo non correlato con la loro localizzazione³⁴. È possibile che il *nonsense mediated decay* sia il meccanismo molecolare patogenetico responsabile. Si tratta

del meccanismo attraverso il quale gli mRNA contenenti un prematuro codone di stop sono degradati prima di produrre grandi quantità di proteine tronche⁴⁵. I dati disponibili indirizzano verso l'ipotesi che l'aniridia sia legata all'aploinsufficienza, causata dalla perdita di funzione di un allele. Ciò non sembra dovuto alla terminazione prematura della proteina, ma piuttosto al meccanismo del *nonsense mediated decay*^{33,34}.

La maggioranza (80-90%) dei pazienti affetti da aniridia è eterozigote per mutazioni in *PAX6*⁴⁶ (vedi anche il database all'indirizzo: http://lsdb.hgu.mrc.ac.uk/home.php?select_db=PAX6). Nell'uomo, mutazioni omozigoti (cioè quando entrambi gli alleli di un individuo contengono la mutazione) sono fatali e causano un fenotipo simile a quello murino, caratterizzato da anoftalmia e difetti del sistema nervoso centrale⁴⁷. Anche altri organismi con mutazioni omozigoti di *PAX6* presentano fenotipi anomali, per esempio i topi *Small eye*, la *Drosophila eyeless* e il *Caenorhabditis elegans*^{13,48-50}. I topi omozigoti *Small eye* muoiono poco dopo la nascita, non hanno né occhi né cavità nasali e presentano difetti encefalici⁷.

L'analisi genetica

Le mutazioni puntiformi del gene *PAX6* vengono individuate attraverso il sequenziamento del DNA. Le delezioni (piccole e grandi) sono identificate con tecniche molecolari (*Multiple Ligation-dependent Probe Amplification*, MLPA) o citogenetiche (*Fluorescent In Situ Hybridization*, FISH). In questi casi viene valutata anche l'eventuale delezione del gene *WT1*, associata al rischio di tumore di Wilms nella sindrome WAGR.

La sensibilità delle indagini (cioè, la capacità di identificare una mutazione) non raggiunge il 100%. Nel caso di sindrome WAGR, con le indagini citogenetiche si ottiene una sensibilità del 70% circa. Nel caso dell'aniridia isolata, lo spettro completo delle indagini molecolari ha una sensibilità del 65% circa.

Quando viene identificata la mutazione patogenetica in un soggetto affetto di una famiglia, è possibile estendere lo studio della mutazione agli altri familiari e, in caso di gravidanza, è possibile offrire la diagnosi genetica prenatale (attraverso la villocentesi o l'amniocentesi).

In teoria, è anche possibile eseguire una diagnosi genetica preconcezionale, analizzando il primo glubulo polare di una madre affetta.

Nei casi di mutazione *de novo*, è necessario escludere nel neonato l'eventuale coinvolgimento del gene *WT1*, per l'elevato rischio di sviluppare un tumore di Wilms.

Le indicazioni all'analisi genetica di *PAX6* sono la presenza di aniridia isolata o sindromica (WAGR) e la presenza di altri disturbi potenzialmente associati alle sue mutazioni (anomalia di Peter, ectopia pupillare, ipoplasia della fovea, coloboma, ipoplasia del nervo ottico).

Dal punto di vista medico, lo studio genetico è utile per differenziare le aniridie causate dalla mutazione del solo gene *PAX6* da quelle associate alla delezione di geni contigui.

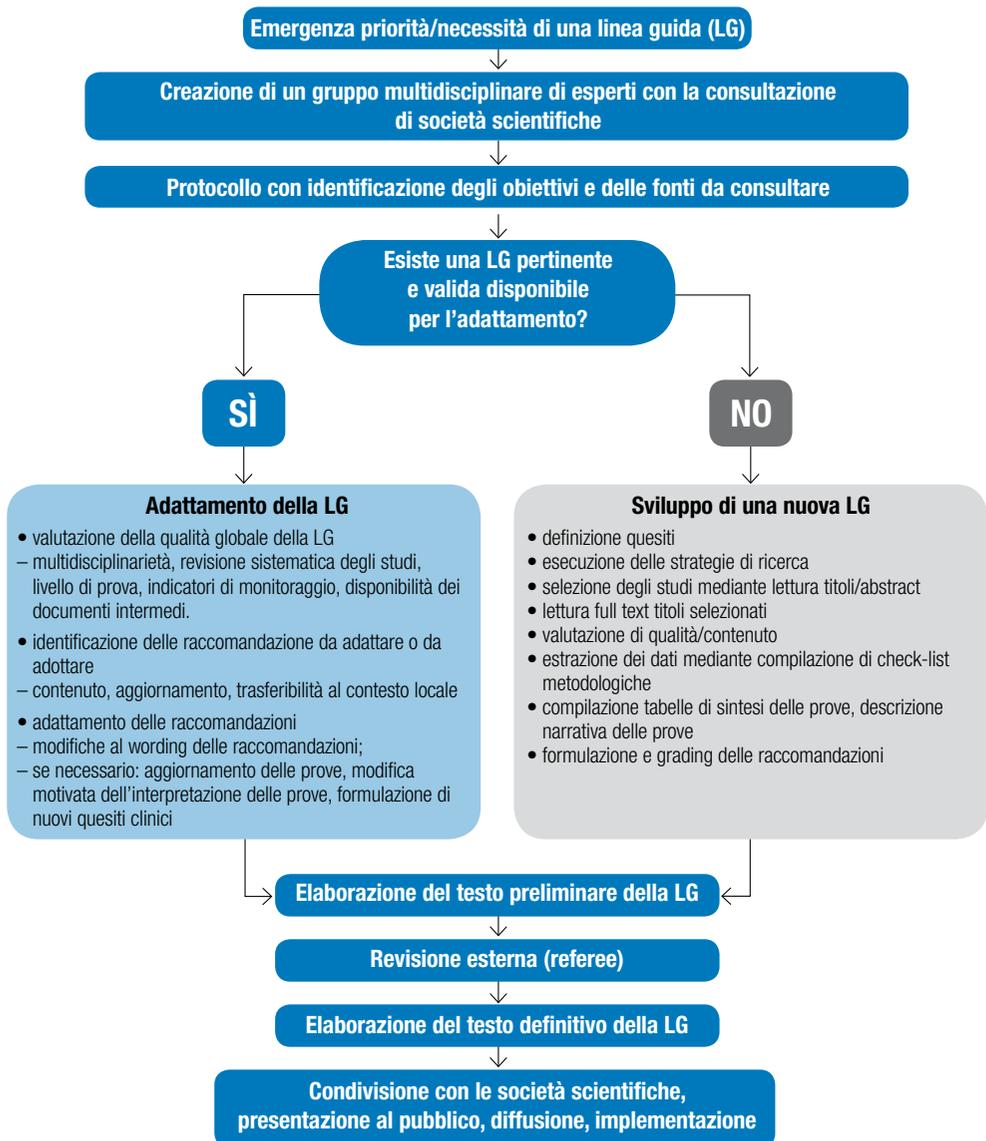
Bibliografia

1. Edén U, Iggman D et al. Epidemiology of aniridia in Sweden and Norway. *Acta Ophthalmol* 2008;86:727-9.
2. Grindley JC, Davidson DR, Hill RE. The role of Pax-6 in eye and nasal development. *Development* 1995;121:1433-42.
3. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Defectos congénitos oculares: algunos aspectos clínicos y epidemiológicos. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2002;1:43-8.
4. Tornqvist K. Aniridia: sight-threatening and hard to cure. *Acta Ophthalmol* 2008;86:704-5.
5. Valenzuela A, Cline RA. Ocular and nonocular findings in patients with aniridia. *Can J Ophthalmol* 2004;39:632-8.
6. Crolla JA, van Heyningen V. Frequent chromosome aberrations revealed by molecular cytogenetic studies in patients with aniridia. *Am J Hum Genet* 2002;71:1138-49.
7. Hill RE, Favor J et al. Mouse Small eye results from mutation in a paired-like omeobox containing gene. *Nature* 1991;354:522-5.
8. Jordan T, Hanson I et al. (1992) The human PAX6 gene is mutated in two patients with Aniridia. *Nature Genet* 1992;90:41-54.
9. Glaser T, Walton DS, Maas RL. Genomic structure, evolutionary conservation and Aniridia mutations in the human PAX6 gene. *Nature Genet* 1992;2:232-8.
10. Ton CC, Hirvonen H et al. Positional cloning and characterization of a paired box - and homeobox - containing gene from the Aniridia region. *Cell* 1991;67(6):1059-74.
11. Ton CC, Miwa H, Saunders GF. Small eye (Sey): cloning and characterization of the murine homolog of the human Aniridia gene. *Genomics* 1992;13(2):251-6.
12. Stuart ET, Kioussi C, Gruss P. Mammalian Pax genes. *Annu Rev Genet* 1993;27:219-36.
13. Quiring R, Walldorf U et al. Homology of the eyeless gene of *Drosophila* to the Small eye gene in mice and Aniridia in humans. *Science* 1994;265:785-9.
14. Plaza S, Dozier C et al. Quail Pax-6 (Pax-QNR) mRNAs are expressed from two promoters used differentially during retina development and neuronal differentiation. *Mol Cell Biol* 1995;15:3344-53.
15. Plaza S, Saule S, Dozier C. High conservation of cis-regulatory elements between quail and human for the Pax-6 gene. *Dev Genes Evol* 1999;209:165-73.
16. Tsao DH, Gruschus JM et al. The three dimensional solution structure of the NK-2 homeodomain from the *Drosophila*. *J Mol Biol* 1995;251:297-307.
17. Esposito G, Fogolari F et al. Analysis of the solution structure of the homeodomain of rat thyroid transcription factor 1 by 1H-NMR spectroscopy and restrained molecular mechanics. *Eur J Biochem* 1996;241:101-13.
18. Ashery-Padan R, Marquardt T et al. Pax6 activity in the lens primordium is required for lens formation and for correct placement of a single retina in the eye. *Genes Dev* 2000;14:2701-11.
19. Richardson J, Cvekl A, Wistow G. Pax-6 is essential for lens-specific expression of z-crystallin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:4676-80.
20. Marquardt T, Ashery-Padan R et al. Pax6 is required for the multipotent state of retinal progenitor cells. *Cell* 2001;105:43-55.
21. Mann RS. Two Pax are better than one. *Nature Genet* 2004;36:10-1.
22. St-Onge L, Sosa-Pineda B et al. Pax6 is required for differentiation of glucagon-producing alpha-cells in mouse pancreas. *Nature* 1997;387:406-9.
23. Sander M, Neubuser A et al. Genetic analysis reveals that PAX6 is required for normal transcription of pancreatic hormone genes and islet development. *Genes Dev* 1997;11:1662-73.
24. Yasuda T, Kajimoto Y et al. PAX6 mutation as a genetic factor common to Aniridia and glucose intolerance. *Diabetes* 2002;51:224-30.
25. Glaser T, Jepeal L et al. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, Aniridia,

- anophthalmia and central nervous system defects. *Nature Genet* 1994;7:463-71.
26. Bishop KM, Goudreau G, O'Leary DD. Regulation of area identity in the mammalian neocortex by *Emx2* and *Pax6*. *Science* 2000;288:344-9.
27. Scardigli R, Schuurmans C et al. Crossregulation between *neurogenin2* and pathways specifying neuronal identity in the spinal cord. *Neuron* 2001;31:203-17.
28. Heins N, Malatesta P et al. Glial cells generate neurons: the role of the transcription factor *Pax6*. *Nature Neurosci* 2002;5:308-15.
29. Kioussi C, O'Connell S et al. *Pax6* is essential for establishing ventral-dorsal cell boundaries in pituitary gland development. *Proc Nat Acad Sci* 1999;96:14378-82.
30. Cushman LJ, Camper SA. Molecular basis of pituitary dysfunction in mouse and human. *Mammalian Genome* 2001;12:485-94.
31. Valenzuela A, Cline RA. Ocular and nonocular findings in patients with Aniridia. *Can J Ophthalmol* 2004;39:632-8.
32. Crolla JA, Van Heyningen V. Frequent chromosome aberrations revealed by molecular cytogenetic studies in patients with Aniridia. *Am J Hum Genet* 2002;71:1138-49.
33. Prosser J, van Heyningen V. *PAX6* Mutation Reviewed. *Human Mutation* 1998;11:93-108.
34. Tzoulaki I, White IM, Hanson IM. *PAX6* mutations: genotype-phenotype correlations. *BMC Genetics* 2005;6:27-39.
35. Fisher E, Scambler P. Human haploinsufficiency – one for sorrow, two for joy. *Nat Genet* 1994;7:5-7.
36. Fantès J, Redeker B et al. Aniridia-associated cytogenetic rearrangements suggest that a position effect may cause the mutant phenotype. *Hum Mol Genet* 1995;4:415-22.
37. Tang HK, Chao LY, Saunders GF. Functional analysis of paired box missense mutations in the *PAX6* gene. *Hum Mol Genet* 1997;6:381-6.
38. Azuma N, Hotta Y et al. Missense mutations in the *PAX6* gene in Aniridia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2524-8.
39. Vincent MC, Pujo AL et al. Screening for *PAX6* gene mutations is consistent with haploinsufficiency as the main mechanism leading to various ocular defects. *Eur J Hum Genet* 2003;11:163-9.
40. Chauhan BK, Yang Y et al. Functional interactions between alternatively spliced forms of *Pax6* in crystallin gene regulation and in haploinsufficiency. *Nucleic Acid Res* 2004;32(5):1696-709.
41. Azuma N, Yamaguchi Y et al. Mutations of the *PAX6* gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet* 2003;72:1565-70.
42. Hanson I, Churchill A et al. Missense mutations in the most ancient residues of the *PAX6* paired domain underlie a spectrum of human congenital eye malformations. *Hum Mol Genet* 1999;8:165-72.
43. Singh S, Tang HK et al. Truncation mutations in the transactivating region of *PAX6* result in dominant-negative mutants. *J Biol Chem* 1998;273(34):21531-41.
44. Duncan MK, Cvekl A et al. Truncated forms of *Pax6* disrupt lens morphology in transgenic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:464-73.
45. Byers PH. Killing the messenger: new insights into nonsense-mediated mRNA decay. *J Clin Invest* 2002;109:3-6.
46. van Heyningen V, Williamson KA. *PAX6* in sensory development. *Hum Mol Genetics* 2002;11(10):1161-7.
47. Hodgson SV, Saunders KE. A probable case of the homozygous condition of the Aniridia gene. *J Med Genet* 1980;17:478-80.
48. Matsuo T, Osumi-Yamashita N et al. A mutation in the *Pax-6* gene in rat small eye is associated with impaired migration of midbrain crest cells. *Nature Genet* 1993;3:299-304.
49. Chisholm AD, Horvitz HR. Patterning of the *Caenorhabditis elegans* head region by the *Pax-6* family member *vab-3*. *Nature* 1995;377:52-5.
50. Zhang Y, Emmons SW. Specification of sense-organ identity by *Caenorhabditis elegans Pax-6* homologue. *Nature* 1995;377:55-9.

Metodi

Percorso di elaborazione di una linea guida



Scopo e destinatari

L'obiettivo principale di questa linea guida è definire raccomandazioni per la gestione degli aspetti oculistici, riabilitativi e sociali dell'aniridia.

I destinatari di questa linea guida sono: gli oculisti, i medici di medicina generale, i pediatri, i neonatologi, i ginecologi, i pediatri oncologi, i neuropsichiatri infantili, gli psicologi, i fisioterapisti/psicomotricistai, gli ortottisti, i pedagogisti clinici, gli assistenti sociali, i tiflogi, i pazienti e i familiari, le figure scolastiche di riferimento, coloro che programmano gli interventi sanitari.

Limiti della linea guida

La linea guida ha i seguenti limiti:

- non sono trattati gli aspetti della diagnosi genetico-molecolare e differenziale della patologia
- non si è proceduto a una valutazione in termini di costo-efficacia dell'impianto di lenti intraoculari (IOL, *Intraocular Lens* e IOL-BDI, *Intra Ocular Lens-Black Iris Diaphragm*).

Chi ha elaborato la linea guida

L'elaborazione del documento ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

- il *panel* multidisciplinare ha formulato i quesiti, ha selezionato gli studi da includere nella linea guida, ne ha redatto la sintesi e ha formulato le raccomandazioni
- i documentalisti dell'Istituto superiore di sanità hanno elaborato le strategie di ricerca e interrogato le banche dati bibliografiche
- i coordinatori hanno seguito l'organizzazione, la gestione dei gruppi di lavoro, la programmazione e la supervisione delle attività
- il coordinatore editoriale e i redattori hanno curato la revisione dei testi e la gestione delle comunicazioni con i membri del *panel* e la redazione
- la segreteria tecnico-amministrativa ha curato la realizzazione dell'area web dedicata alla linea guida (*web community*), il reperimento degli articoli scientifici e le relazioni amministrative con la redazione
- i referee hanno valutato il documento.

Fasi di sviluppo della linea guida

Scelta dell'argomento e identificazione degli obiettivi

Le linee guida per la pratica clinica possono essere elaborate per ogni tipo di argomento o intervento sanitario. Trattandosi tuttavia di un processo che richiede risorse, la maggior parte delle organizzazioni nazionali e internazionali impegnate nella produzione di linee guida e documenti di sintesi (*health technology assessment* e revisioni sistematiche) operano necessariamente delle scelte utilizzando criteri e procedure espliciti¹.

Il Centro nazionale malattie rare dell'Istituto superiore di sanità (CNMR-ISS) predilige come criterio di scelta, unitamente al criterio epidemiologico della rarità della patologia, quello della richiesta, rispondendo ai bisogni di operatori sanitari e di associazioni di pazienti. Nel pubblicare e disseminare le linee guida, il Centro si pone come obiettivo la riduzione delle incertezze e della variabilità delle decisioni in ambito clinico, con il fine ultimo di migliorare l'assistenza e la qualità di vita dei pazienti.

Nel caso di questa linea guida, un gruppo promotore costituito da clinici esperti e rappresentanti dell'Associazione aniridia italiana ha fatto esplicita richiesta al CNMR di redigere un documento che riguardasse specificamente gli aspetti della gestione dell'aniridia congenita, con l'obiettivo di facilitare il trasferimento alla pratica assistenziale delle importanti acquisizioni della ricerca biomedica e di migliorare l'assistenza socio sanitaria e la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Il progetto all'interno del quale è stata definita la necessità di questa linea guida è stato finanziato nell'ambito del programma "Malattie rare: dalla sorveglianza all'informazione" del Ministero della salute.

Costituzione del *panel* multidisciplinare

Il *panel* è stato formato includendo esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'aniridia e delle condizioni associate: il genetista, l'oculista, il pediatra oncologo. Sono stati inclusi nel *panel* anche i rappresentanti dei pazienti.

I membri del *panel* hanno compilato e sottoscritto un modulo per la dichiarazione dell'eventuale conflitto di interesse e per l'accettazione del documento finale.

Dopo la prima riunione, il gruppo di lavoro si è consultato principalmente via mail o tramite contatti telefonici. È stata inoltre predisposta una *web community* sul sito del CNMR per la raccolta del materiale bibliografico.

Ricerche bibliografiche

Le ricerche bibliografiche sono state condotte mediante strategie di ricerca sviluppate in modo specifico dagli esperti documentalisti del Settore documentazione dell'Istituto superiore di sanità. La ricerca bibliografica è stata condotta interrogando le banche dati Medline ed Embase, senza limitare la lingua di pubblicazione, per il periodo dal 1988 a febbraio 2011.

Oltre agli studi individuati dalle strategie di ricerca è stato incluso dagli esperti altro materiale di riferimento ritenuto utile ai fini della formulazione delle raccomandazioni.

Formulazione delle raccomandazioni

Il *panel* di esperti ha selezionato e sintetizzato le prove arrivando a formulare raccomandazioni di forza graduata. Il metodo di *grading* adottato è quello descritto nel manuale metodologico del Programma nazionale linee guida², che prevede 6 livelli di prova (I-VI) e 5 gradi di forza delle raccomandazioni (A-E). Lo schema di *grading* è riportato a pagina 5. Nel caso dei quesiti per i quali non erano disponibili degli studi, le raccomandazioni sono state formulate sulla base delle opinioni del *panel* e segnalate con l'acronimo BPC (Buona pratica clinica).

Gli esperti hanno condiviso le raccomandazioni riportate in tutto il documento. Ri-

serve sono state però espresse dal dottor Rama relativamente alle raccomandazioni dei quesiti 8A, 11A e 11B.

Revisione esterna del documento finale

Il documento condiviso dal *panel* è stato inviato a esperti esterni con il mandato esplicito di valutare la leggibilità e la chiarezza del documento e la coerenza tra la sintesi delle prove e le raccomandazioni formulate, di esaminare la completezza delle fonti bibliografiche incluse e di esprimere un proprio parere professionale laddove le prove fossero assenti del tutto.

Il gruppo dei revisori ha incluso esperti in genetica e oncologia pediatrica e specialisti in oculistica.

Aggiornamento e implementazione

L'aggiornamento della linea guida è previsto entro tre anni dalla pubblicazione del presente documento.

Tra le strategie d'intervento adottate ai fini della diffusione del documento e di un'efficace implementazione attiva si possono indicare:

- presentazione a congressi nazionali e internazionali
- pubblicazioni su siti internet (Sistema nazionale linee guida-SNLG, CNMR, società scientifiche)
- promozione dell'adozione formale nelle aziende sanitarie locali, negli ospedali, presso i medici specialisti, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta
- campagne di promozione presso società scientifiche e gruppi di studio.

Disponibilità del testo integrale

Il testo completo della linea guida è disponibile sul sito del Centro nazionale malattie rare, all'indirizzo <http://www.iss.it/cnmr> e sul sito del Sistema nazionale per le linee guida, all'indirizzo http://www.snlg-iss.it/lgmr_aniridia_congenita.

Bibliografia

1. Oxman AD, Schünemann HJ, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 2. Priority setting. *Health Res Policy Syst* 2006;4:14.
2. Programma nazionale per le linee guida – Istituto superiore di sanità. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. PNLG, Roma, 2002. Disponibile all'indirizzo: http://www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_SNLG (visitato il 10-12-2012).

La consulenza genetica

A cura di **Giuseppe Damante, Angela Valentina D'Elia**

Quesiti e raccomandazioni

Quesito 1 In presenza di un soggetto affetto da aniridia, perché è opportuno richiedere una consulenza genetica?

La consulenza genetica è un atto medico che fornisce informazioni a una persona o a una famiglia, che sono (o ritengono di essere) a rischio di una malattia genetica, sugli aspetti medici e genetici, sulla diagnosi, sulla prognosi, sulla terapia e sul rischio di ricorrenza della malattia in altri membri della famiglia.

In base alle raccomandazioni della Società italiana di genetica umana e della Commissione europea, qualsiasi tipo di test genetico deve essere accompagnato da una consulenza genetica (pre e post test), al fine di capire le implicazioni del test genetico, i vantaggi e i limiti e di decidere se sia opportuno effettuarlo.

Quindi, anche nel caso dell'aniridia è necessaria e utile la consulenza genetica prima dell'esecuzione del test e dopo averlo effettuato, per fornire informazioni dettagliate sul risultato, sulle eventuali implicazioni in termini di rischio di ricorrenza della malattia, sull'utilità di estendere l'analisi ad altri familiari e sulla possibilità di effettuare il monitoraggio delle eventuali gravidanze a rischio.

Raccomandazioni

BPC

A seguito della diagnosi clinica di aniridia si raccomanda di offrire al soggetto affetto e ai familiari la consulenza genetica, finalizzata a chiarire le caratteristiche del difetto, il modello di trasmissione e i rischi di ricorrenza. Devono essere illustrati i test genetici disponibili, a supporto della diagnosi clinica e per mantenere sotto controllo eventuali gravidanze a rischio.

BPC

In seno alla consulenza genetica si valuterà se il caso in esame è una forma sporadica o familiare. Questo aspetto ha conseguenze importanti sulla stima del rischio di ricorrenza nei familiari del o dei soggetti affetti. La stima del rischio di ricorrenza per i vari membri della famiglia e la valutazione delle possibili opzioni per la modifica del rischio (per esempio il test genetico prenatale) sono momenti fondamentali della consulenza genetica. L'eventuale test genetico per aniridia deve essere sempre preceduto da una consulenza genetica.

BPC

Durante la consulenza dovranno essere comunicati i vantaggi e i limiti del test genetico. I vantaggi sono principalmente due: la conoscenza della mutazione che causa la malattia

in una data famiglia permette un'eventuale diagnosi prenatale; inoltre, sapere che la mutazione causativa può essere una delezione comprendente il gene *WT1* permette di precisare il rischio di tumore di Wilms. Dunque, il test genetico deve prevedere la possibilità di identificare sia mutazioni puntiformi (tramite sequenziamento) sia ampie delezioni del gene (tramite *Fluorescent In Situ Hybridization*, FISH o *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*, MLPA).

BPC

Il limite più rilevante del test genetico è che la mutazione causativa può essere individuata solo nel 50-60% di casi. Durante la consulenza genetica è necessario precisare che un eventuale risultato negativo del test non significa assenza di mutazione ma, piuttosto, che la mutazione non è stata identificata. Unicamente nei casi familiari, nel caso di negatività del test per l'identificazione di mutazione del gene *PAX6*, la possibilità di trasmissione del frammento genomico contenente la mutazione (e, dunque, la possibilità di diagnosi prenatale) può essere effettuata tramite l'approccio di diagnosi indiretta per *linkage*.

BPC

È raccomandato assicurarsi che il paziente e i familiari abbiano compreso le informazioni fornite durante la consulenza genetica.

Aniridia e superficie oculare

A cura di **Paolo Rama, Maurizia Viganò**

La superficie oculare

La superficie oculare è considerata oggi una unità funzionale complessa che comprende la congiuntiva, il *limbus*, la cornea, il sistema di lubrificazione, il sistema nervoso e il sistema immunitario loco regionale¹. Tutte le componenti del sistema partecipano a mantenere l'equilibrio che è indispensabile a garantire la trasparenza della cornea.

La congiuntiva è una membrana mucosa che riveste la superficie interna delle palpebre e si estende sulla superficie del bulbo oculare fino al *limbus*. Le sue funzioni principali sono la produzione dello strato mucoso del film lacrimale e la protezione dell'occhio mediante tessuto immunitario e agenti ad azione antibatterica e antivirale².

Il *limbus* sclerocorneale costituisce la zona di transizione tra la cornea e la congiuntiva bulbare. Le prove cliniche e sperimentali suggeriscono che le cellule basali dell'epitelio limbare siano le cellule staminali dell'epitelio corneale³⁻⁵. Caratteristica comune della cellula staminale è la capacità di una divisione asimmetrica: una cellula figlia rimane staminale mentre la seconda intraprende un percorso irreversibile di differenziazione. Queste cellule figlie, nominate *transient amplifying cells*, hanno un'alta capacità proliferativa che consente di fornire un elevato numero di cellule epiteliali necessarie per il costante rinnovamento dell'epitelio corneale o per riparare la perdita di cellule in caso di traumi⁶⁻⁹.

La cornea è una lamina trasparente, avascolare, posta in continuità con la sclera. È composta da 5 strati, che dall'esterno verso l'interno sono l'epitelio, la membrana di Bowman, lo stroma, la membrana di Descemet e l'endotelio. La funzione principale è quella di lente positiva per far convergere i raggi luminosi a fuoco sulla retina, insieme al cristallino. Questa funzione è garantita dalla sua trasparenza e resistenza.

Il film lacrimale è un complesso sistema che comprende mucine, glicoproteine, lipidi, lipoproteine e glicolipidi. Contribuisce alla protezione e al nutrimento della superficie oculare, collaborando al mantenimento della trasparenza della cornea¹⁰.

La cornea è il tessuto più innervato dell'organismo. Le terminazioni nervose sono costituite da fibre sensitive mieliniche provenienti dalla prima branca del nervo trigemino. Queste danno origine a una densa rete di nocicettori che spiega la sensibilità corneale a stimoli esterni. L'innervazione sensoriale corneale costituisce il braccio afferente di due archi riflessi che provocano lacrimazione e ammiccamento. Le fibre del trigemino esercitano anche un ruolo di trofismo verso l'epitelio corneale, stimolando le mitosi e favorendo i processi riparativi¹¹.

Le alterazioni della superficie oculare nell'aniridia

A differenza di altre anomalie che sono presenti già alla nascita, come la mancanza dell'iride o la cataratta, le alterazioni della superficie oculare si manifestano nel corso degli anni. La congiuntiva di solito non è compromessa nell'aniridia^{9,11-17}.

Cornea e limbus

Nella maggior parte dei casi la cornea è trasparente alla nascita e perde la trasparenza gradualmente nel corso degli anni, per la formazione di un panno superficiale neovascolarizzato. Di solito questo processo inizia verso i 18-20 anni. Alcuni studi^{17,18} hanno ipotizzato che l'invasione di tessuto neovascolarizzato sia dovuta a un deficit di cellule staminali limbari. Non è ancora chiaro se questo processo sia dovuto a una anomalia congenita delle cellule staminali limbari, a un loro esaurimento o a una regolazione alterata; la comprensione di questi meccanismi sarà fondamentale per proporre nuove strategie di trattamento.

Il deficit limbare si manifesta, inizialmente, con problemi epiteliali: erosioni recidivanti, ulcere persistenti, opacità e fibrosi epiteliale con riduzione della capacità visiva, sintomatologia dolorosa e fotofobia^{19,20}.

Successivamente, in mancanza di epitelio corneale, la superficie della cornea viene ricoperta da epitelio di origine congiuntivale vascolarizzato: questo processo è detto "congiuntivalizzazione" corneale¹³. L'epitelio congiuntivale porta a uno stato di infiammazione cronica, inizialmente lieve, che per il paziente si traduce con sensazione di corpo estraneo, bruciore e fotofobia. Con il tempo, l'epitelio congiuntivale può coprire totalmente la cornea creando anche un marcato deficit visivo.

L'infiammazione persistente porta alla formazione di lesioni bianco-grigiastre, nodulari con localizzazione inizialmente periferica anulare e poi centrale, come nella degenerazione nodulare di Salzmann²¹.

Con il passare del tempo, si ha la formazione di un panno corneale progressivo e si va incontro a un processo di cicatrizzazione stromale centrale e di neovascolarizzazione^{22,23}.

Un elemento strutturale tipico della cornea nei pazienti con aniridia è l'aumento dello spessore corneale valutato prima della comparsa di edema. Alcuni autori hanno rilevato uno spessore medio di 631 micron in 32 occhi di 17 pazienti, di 100 micron superiore allo spessore medio nella norma^{21,24}.

Quesiti e raccomandazioni

Quesito 2 Quali sono le modalità d'indagine per porre una diagnosi di difetto delle cellule staminali dell'epitelio corneale (detto deficit limbare)?

Il deficit delle cellule staminali limbari si presenta con segni clinici caratteristici: nelle fasi iniziali si manifestano difetti epiteliali persistenti o recidivanti con dolore e fotofobia. Nella fase evoluta si possono verificare ulcerazioni della cornea sino alla formazione di un panno vascolarizzato che stabilizza la situazione, eliminando i difetti epiteliali ma compromettendo profondamente la capacità visiva.

L'esame con colorazione a fluoresceina consente di distinguere l'epitelio corneale, impermeabile, da quello di origine congiuntivale, più permeabile al colorante.

L'epitelio può anche essere analizzato in modo più approfondito mediante un prelievo

superficiale, la citologia a impressione, che consente di differenziare in modo ancora più preciso i due epiteli, corneale e congiuntivale¹⁶. Questo esame è facile da eseguire, rapido e permette lo studio degli epiteli mediante colorazioni specifiche²⁵⁻²⁸. È però un esame invasivo che determina un difetto epiteliale nell'area del prelievo, che può essere doloroso e richiedere anche settimane per rimarginarsi in occhi patologici come quelli di un paziente affetto da aniridia. Quindi è un esame da riservare solo a casi selezionati e per rispondere a un quesito specifico.

Recentemente è stata introdotta la microscopia confocale per la diagnosi del deficit limbare. Questo esame è meno invasivo della citologia a impressione e potrebbe consentire in futuro di quantificare il danno limbare, seguire la progressione della malattia e valutare obiettivamente i risultati di un eventuale trattamento medico o chirurgico^{21,29-31}.

Il film lacrimale può essere alterato nell'aniridia. La secrezione acquosa non sembra essere compromessa, mentre lo studio della parte mucosa dà risultati contraddittori. Due studi^{12,32} suggeriscono che la causa della secchezza oculare sia da imputare a un deficit della parte mucosa e rilevano una riduzione delle cellule caliciformi congiuntivali, mentre altri autori osservano un aumento delle stesse cellule. Anche nella valutazione della parte lipidica si hanno risultati contraddittori: un lavoro³² segnala una lieve blefarite a cui non viene data particolare importanza, mentre un altro¹² riscontra stenosi e atrofia degli orifizi delle ghiandole di Meibomio nel 77,8% dei pazienti.

Inoltre è stato ipotizzato che l'epitelio distrofico, secondario al deficit limbare, possa alterare la corretta adesione del film lacrimale alla superficie corneale creando una condizione sovrapponibile a quella che si verifica nell'"occhio secco"^{12,32}.

Raccomandazioni

VI/A

Per la diagnosi delle manifestazioni corneali è raccomandato l'esame clinico eseguito con lampada a fessura.

VI/A

Se la cornea è opaca, l'esame con l'*Optical Coherence Tomography* (OCT) può essere utile per stabilire con maggior precisione la profondità dell'opacità e consente inoltre di esaminare le strutture del segmento anteriore nei casi in cui non siano visibili per una grave perdita di trasparenza della cornea.

VI/A

Per la diagnosi di deficit limbare è raccomandato l'esame clinico eseguito con lampada a fessura.

VI/B

La citologia a impressione è un esame più approfondito rispetto a quello eseguito con la lampada a fessura, poiché consente di quantificare in modo più preciso la gravità del danno. Si tratta però di un esame invasivo associato a seri difetti epiteliali, il cui utilizzo deve essere valutato caso per caso.

VI/A

La microscopia confocale è un esame meno invasivo rispetto alla citologia a impressione e potrebbe consentire in futuro di quantificare il danno limbare, seguire la progressione

della malattia e valutare obiettivamente i risultati di un eventuale trattamento medico o chirurgico.

VI/A

Per la diagnosi di alterazione del film lacrimale è indicato lo Schirmer test, con il *Break-up Time Test* (BUT) e con l'osservazione della superficie oculare alla lampada a fessura dopo istillazione di coloranti vitali come la fluorescina, il rosa bengala e il verde di lissamina.

Quesito 3 Qual è l'efficacia dei trattamenti disponibili per le manifestazioni dell'aniridia sulla superficie oculare?

Attualmente l'obiettivo del trattamento è la cura delle manifestazioni della malattia.

In caso di secchezza oculare si utilizzano sostituti lacrimali in collirio o in gel, meglio se in preparazioni prive di conservanti. Di notte può essere utile l'uso di pomate per ottenere un effetto più prolungato. È stato anche proposto l'uso di un collirio a base di siero autologo al 50%^{14,33}. Il siero è un sostituto lacrimale molto più simile alla lacrima rispetto a un collirio lubrificante, ma comporta difficoltà di preparazione e un certo rischio di contaminazione e di infezioni; per questo motivo si consiglia di usarlo in casi selezionati, in caso le lacrime artificiali siano inefficaci. Infine, le lenti a contatto sclerali possono dare un vantaggio mantenendo una raccolta d'acqua fra la lente e la superficie oculare.

In caso di difetti epiteliali ricorrenti, si consiglia prima di tutto di aumentare il numero di istillazioni del collirio lubrificante privo di conservante; si può utilizzare anche una lente a contatto morbida terapeutica per alleviare la sintomatologia dolorosa e proteggere la superficie corneale, in modo da favorire la riepitelizzazione. Non ci sono prove che il bendaggio sia vantaggioso nel favorire la riepitelizzazione; quindi si può lasciare al paziente la scelta, in base al proprio vantaggio personale. In questi casi, inoltre, può essere utile l'uso di collirio a base di siero autologo. Nei casi resistenti a ogni trattamento si è dimostrato molto efficace l'innesto di membrana amniotica per risolvere la sintomatologia dolorosa e favorire una rapida riepitelizzazione. Questa membrana è immunologicamente inerte, possiede proprietà antinfiammatorie, batteriostatiche, antiangiogenesi ed è in grado di stimolare la crescita di cellule epiteliali^{34,35}.

Nella perdita di trasparenza corneale per vascolarizzazione e opacità stromale, il trapianto della cornea, sia lamellare sia perforante, difficilmente può avere successo, perché l'epitelio della cornea innestata deve gradualmente essere sostituito da quello della cornea ricevente. Se il *limbus* della cornea ricevente è alterato, non sarà in grado di fornire epitelio corneale trasparente ma, nuovamente, migrerà un epitelio di origine congiuntivale con la conseguente formazione di un panno vascolarizzato anche sulla cornea trapiantata. Per questi motivi oggi il trapianto di cornea non si propone più, se non in casi particolari³⁶.

Per ripopolare il *limbus* di cellule staminali è stato proposto di innestare cellule staminali limbari prelevate da un donatore consanguineo vivente o deceduto. Nonostante i risultati iniziali incoraggianti, si è osservato che a lungo termine il panno vascolarizzato

ripresenta segni di esaurimento delle cellule staminali innestate, a causa di rigetto^{18,37,38}. Questa osservazione è stata confermata da altri studi, che hanno dimostrato che dopo un innesto di cellule staminali limbari allogeniche non è possibile isolare cellule epiteliali del donatore sulla cornea del ricevente a distanza di alcuni anni dall'intervento^{39,40}.

Recentemente è stato proposto l'innesto di cellule staminali autologhe (cioè del paziente stesso) di epitelio orale¹⁵. È ancora presto per dire se questa metodica sarà in grado di ripristinare stabilmente l'epitelio corneale e la sua trasparenza.

Molte speranze erano state riposte nella possibilità di costruire un analogo sintetico del tessuto corneale (la cosiddetta cornea artificiale); purtroppo, però, non è ancora stato trovato un vero sostituto artificiale della cornea. Oggi l'unica alternativa al trapianto della cornea, in situazioni molto gravi come quelle determinate da un deficit limbare totale bilaterale o in mancanza di lacrime, è l'intervento di osteodontocheratoprotesi. Questo intervento, ideato negli anni Sessanta, utilizza una lamina di dente per creare un supporto biologico in alternativa alla cornea e con minori rischi di estrusione rispetto agli innesti di protesi sintetiche⁴¹⁻⁴³. Altre cheratoprotesi, per esempio quella di Boston, possono dare buoni risultati a breve termine ma creano problemi nel lungo periodo e vanno quindi valutate con molta prudenza⁴⁴⁻⁴⁹.

Raccomandazioni

VI/A

In caso di secchezza oculare, si raccomanda l'utilizzo di sostituti lacrimali in collirio o in gel, meglio se in preparazioni prive di conservanti.

VI/B

Di notte può essere utile l'uso di pomate per ottenere un effetto più prolungato.

V/B

Nei casi più gravi può essere utile il collirio a base di siero autologo. Si consiglia di selezionare i casi da trattare secondo un criterio di reale necessità, per la possibilità di contaminazione del collirio e il successivo rischio di infezioni. Questo rischio può essere ridotto con l'utilizzo di preparazioni monodose. Sarebbe auspicabile che i servizi trasfusionali, responsabili del trattamento degli emoderivati, si organizzassero per fornire questo servizio.

VI/B

Le lenti a contatto sclerali possono dare un vantaggio proteggendo la superficie e mantenendo una raccolta d'acqua fra lente e superficie oculare.

VI/B

In caso di difetto epiteliale, si raccomanda di aumentare la frequenza delle instillazioni di lubrificanti privi di conservanti e di utilizzare la pomata di notte; si può usare anche una lente a contatto morbida terapeutica per alleviare la sintomatologia dolorosa e proteggere la superficie corneale, in modo da favorire la riepitelizzazione. Non ci sono prove che il bendaggio sia vantaggioso nel favorire la riepitelizzazione, per cui si può lasciare scegliere al paziente se tenere l'occhio bendato oppure no in base al vantaggio soggettivo.

VI/A

In caso di persistenza del difetto epiteliale, prima di tutto si consiglia di applicare una lente a contatto morbida terapeutica da lasciare in sede sino a completa riepitelizzazione, sostituendola ogni 2-3 settimane. Nei casi resistenti a ogni trattamento si è dimostrato molto efficace l'innesto di una membrana amniotica per risolvere la sintomatologia dolorosa e favorire una rapida riepitelizzazione.

In caso di perdita della trasparenza corneale, associata alla formazione di un panno corneale vascolarizzato (segno di deficit limbare):

VI/A

- è sconsigliato il trapianto della cornea, sia lamellare sia perforante

V/A

- gli innesti di cellule staminali limbari da donatore hanno una durata limitata nel tempo

V/B

- i risultati degli studi che riguardano innesti di cellule staminali prelevate da altri distretti del paziente, per esempio dalla mucosa orale, non sono ancora conclusivi

V/B

- per quanto riguarda la possibilità di ricorrere a una cornea artificiale, l'osteodontocheratoprotesi dà i risultati più stabili nel tempo, ma è un intervento impegnativo

V/B

- altre cheratoprotesi, per esempio quella di Boston, possono dare buoni risultati a breve termine ma creano problemi nel lungo periodo e vanno quindi valutate con molta prudenza.

VI/B

In caso di perdita della trasparenza senza formazione di un panno corneale, può essere preso in considerazione il trapianto di cornea, meglio se lamellare.

Bibliografia

1. Tsubota K, Tseng SCG, Nordlund ML. Anatomy and physiology of the ocular surface. In: Holland EJ (ed). Ocular surface disease: medical and surgical management. Springer-Verlag, New York, 2002.

2. Gipson IL. Anatomy of the conjunctiva, cornea and limbus. In: Smolin G, Thoft RA (ed). The cornea (III ed). Little, Brown and Company publisher, Boston, 1994 (pp.3-22).

3. Schermer A, Galvin S, Sun TT. Differentiation-related expression of a major corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. J Cell Biol 1986;103:49-62.

4. Cotsarelis G, Cheng SZ et al. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells. Cell 1989;57:201-9.

5. Pellegrini G, Golisano O et al. Location and clo-

- nal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. *J Cell Biol* 1999;145(4):769-82.
6. Barrandon Y. The epidermal stem cell: an overview. *Dev Biol* 1993;4:209-15.
7. Lavker RM, Miller S et al. Hair follicle stem cells: their location, role in hair cycle, and involvement in skin tumor formation. *J Invest Dermatol* 1993;101(Suppl):16S-26S.
8. Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory mechanisms in stem cell biology. *Cell* 1997;88:287-98.
9. Miller SJ, Lavker RM, Sun TT. Keratinocyte stem cells of cornea, skin, and hair follicle. In: Potten C (ed). *Stem Cells*. Academic Press, New York, 1997 (pp. 331-62).
10. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmology* 1992;76:157-8.
11. Muller LJ, Marfurt CF et al. [Erratum to: Muller LJ, Marfurt CF et al. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003;76:521-42]. *Exp Eye Res* 2003;77:253.
12. Jastaneiah S, Al Rajhi AA. Association of Aniridia and dry eyes. *Ophthalmology* 2005;112:1535-40.
13. Kruse FE. Classification of ocular surface disease. In: Holland EJ, Mannis MJ (ed). *Ocular surface disease: medical and surgical management*. Springer-Verlag, New York, 2002 (pp.16-36).
14. Lopez-Garcia JS, Rivas L et al. Autologous serum eyedrops in the treatment of anidridi keratopathy. *Ophthalmology* 2008;115:262-7.
15. Nakamura T, Inatomi T et al. Phenotypic investigation of human eyes with transplanted autologous cultivated oral mucosal epithelial sheets for severe ocular surface diseases. *Ophthalmology* 2007;114:1080-8.
16. Nelson LB, Spaeth GL et al. Aniridia: a review. *Surv Ophthalmol* 1984;28:621-42.
17. Nishida K, Kinoshita S et al. Ocular surface abnormalities in Aniridia. *Am J Ophthalmol* 1995;120:368-75.
18. Tseng SC. Concept and application of limbal stem cells. *Eye* 1989;3:141-57.
19. Dua HS, Gomes JA et al. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2004;49(1):51-77.
20. Gatinel D, Hoang-Xuan. Le déficit en cellules souches limbiques. *J Fr Ophthalmol* 2000;23:718-28.
21. Edén U, Fagerholm P et al. Pathologic epithelial and anterior corneal nerve morphology in early-stage congenital aniridic keratopathy. *Ophthalmology* 2012;119(9):1803-10.
22. Collinson JM, Chanas SA et al. Corneal development, limbal stem cell function, and corneal epithelial cell migration in the Pax6 (+/-) mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1101-8.
23. Holland EJ, Djalilian AR, Scwartz GS. Management of aniridic keratopathy with keratolimbal allograft: a limbal stem cell transplantation technique. *Ophthalmology* 2003;110:125-30.
24. Brandt JD, Casuso LA, Budenz DL. Markedly increased central corneal thickness and unrecognized finding in congenital Aniridia. *Am J Ophthalmol* 2004;137:348-50.
25. Elder MJ, Hiscott P, Dart JK. Intermediate filament expression by normal and diseased human corneal epithelium. *Hum Pathol* 1997;28:1348-54.
26. Donisi PM, Rama P et al. Analysis of limbal stem cell deficiency by corneal impression cytology. *Cornea* 2003;22:533-8.
27. Espana EM, Di Pascuale MA et al. Characterization of corneal pannus removed from patients with total limbal stem cell deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2961-6.
28. Singh R, Joseph A et al. Impression cytology of the ocular surface. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1655-9.
29. Patel DV, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy of the normal human corneoscleral limbus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):2823-7.
30. Shortt AJ, Secker GA et al. Ex vivo expansion and transplantation of limbal epithelial stem cells. *Ophthalmology* 2008;115(11):1989-97.
31. Miri A, Alomar T et al. In vivo confocal microscopic findings in patients with limbal stem cell de-

31. efficiency. *Br J Ophthalmol* 2012;96(4):523-9.
32. Rivas R, Murube J. Impression cytology study of dry eyes in patients with congenital Aniridia. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78(11):615-22.
33. Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71:47-54.
34. Dua HS, Azuara-Blanco A. Limbal stem cells of the corneal epithelium. *Surv Ophthalmol* 2000;44:415-25.
35. Grueterich M, Tseng SC. Ex vivo expansion of limbal epithelial stem cell: amniotic membrane serving as a stem cell niche. *Surv Ophthalmol* 2003;48:631
36. Tiller AM, Odenthal MT et al. The influence of keratoplasty on visual prognosis in aniridia: a historical review of one large family. *Cornea* 2003;22(2):105-10.
37. Holland EJ, Schwartz GS. The evolution of epithelial transplantation for severe ocular surface disease and proposed classification system. *Cornea* 1996;15:549-56.
38. Daya SM, Watson A et al. Outcomes and DNA analysis of ex vivo expanded stem cell allograft for ocular surface reconstruction. *Ophthalmology* 2005;112(3):470-7.
39. Henderson TR, Coster DJ, William KA. The long term outcome of limbal allografts: the search for surviving cells. *Br J Ophthalmol* 2001;85:604-9.
40. Sharpe JR, Daya SM et al. Survival of cultured allogeneic limbal epithelial cells following corneal repair. *Tissue Eng* 2007;13(1):123-32.
41. Strampelli B. Osteo-odontokeratoprosthesis. *Ann Ottalmol Clin Ocul* 1963;89:1039-44.
42. Falcinelli G, Falsini B et al. Modified osteo-odonto-keratoprosthesis for treatment of corneal blindness: long-term anatomical and functional outcomes in 181 cases. *Arch Ophthalmol* 2005;123(10):1319-29.
43. Chammartin M, Goldblum D et al. Case report of osteo-odonto keratoprosthesis (Strampelli) and of Dacron keratoprosthesis (Pintucci). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009;226:180-3.
44. Bakhtiari P, Chan C et al. Surgical and visual outcomes of the type I Boston Keratoprosthesis for the management of aniridic fibrosis syndrome in congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 2012;153(5):967-71.
45. Chan CC, Holland EJ. Infectious keratitis after Boston type 1 keratoprosthesis implantation. *Cornea* 2012;31(10):1128-34.
46. Kang JJ, de la Cruz J, Cortina MS. Visual outcomes of Boston keratoprosthesis implantation as the primary penetrating corneal procedure. *Cornea* 2012;31(12):1436-40.
47. Rudnisky CJ, Belin MW et al. Risk factors for the development of retroprosthetic membranes with Boston keratoprosthesis type 1: multicenter study results. *Ophthalmology* 2012;119(5):951-5.
48. Colby KA, Koo EB. Expanding indications for the Boston keratoprosthesis. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(4):267-73.
49. Robert MC, Harissi-Dagher M. Boston type 1 keratoprosthesis: the CHUM experience. *Can J Ophthalmol* 2011;46(2):164-8.

Diagnosi e trattamento della cataratta nell'aniridia

A cura di **Paolo Capozzi, Chiara Morini, Pasquale Vadalà**

L'aniridia è descritta in associazione a varie anomalie del cristallino, che riguardano la trasparenza, la posizione e la forma.

Anomalie di trasparenza

L'associazione con la cataratta avviene nel 50-85% dei pazienti¹.

In un recente studio su 101 occhi, il 63% presenta una cataratta, che nel 44% è di origine congenita. In genere, la cataratta inizia a incidere sul *visus* non prima dei 5 anni e principalmente nella fascia di età 10-19 anni. La cataratta diventa funzionalmente significativa, quindi di pertinenza chirurgica nel 42% dei casi (27 occhi su 64)³.

L'intervento viene eseguito tipicamente dalla terza alla quinta decade di vita, benché sia stato osservata in alcune casistiche una necessità di intervento più precoce.

Su un totale di 11 bambini (22 occhi) seguiti per aniridia congenita al Temple Street Children's University Hospital di Dublino tra il 1985 e il 2007, 14 occhi (72%) sviluppano una cataratta, e la metà è sottoposta a intervento a un'età media di 6,4 anni³.

Anomalie di posizione

Si ritiene che le ectopie del cristallino siano rare (4% dei casi di aniridia congenita)². La prevalenza è altamente variabile, andando dal 56% in alcuni studi a nessun caso rilevato. Questo può essere spiegato dalla difficoltà di rilevare ectopie di piccola entità^{4,5}. La presenza di una sublussazione del cristallino nell'aniridia è stata associata a un rischio aumentato di sviluppo di glaucoma⁶.

La struttura istologica della zonula sembra normale, ma la composizione chimica non è nota nel dettaglio. Sembra piuttosto che la degenerazione delle fibre zonulari sia secondaria a un'ipoplasia del corpo ciliare che si associa alle anomalie di sviluppo dell'angolo responsabili del glaucoma^{2,4-6}.

Anomalie di forma

Anomalie di forma della lente, come microfachia o microsferofachia, sono riscontrate di rado⁷, mentre è abbastanza frequente una maggiore curvatura anteriore del cristallino rispetto alla faccia posteriore. Eccezionalmente sono state riportate anche afachia congenita e riassorbimento della lente^{8,9}, colobomi del cristallino associati a degenerazioni retiniche e glaucoma¹⁰.

Data la rarità e l'espressività variabile dell'aniridia congenita, il raggiungimento di un buon livello di prova sul trattamento delle patologie del cristallino in questa sindrome è

ostacolato dall'impossibilità di realizzare studi randomizzati controllati in cui vengano confrontati parametri come timing, tecnica di estrazione della cataratta, tipo di lenti intraoculari (IOL), scelta tra interventi combinati o differiti. La letteratura offre studi che non forniscono un livello di prova elevato a supporto delle scelte terapeutiche a disposizione dell'oculista.

I paragrafi che seguono illustrano le manifestazioni cliniche della patologia del cristallino nell'aniridia congenita e tutte le possibilità terapeutiche descritte in letteratura, confrontando i risultati di studi riguardanti esigue casistiche di pazienti.

Quesiti e raccomandazioni per la diagnosi

Quesito 4A Nei soggetti affetti da aniridia, è necessario valutare la posizione e la trasparenza del cristallino ed effettuare visite oculistiche periodiche per diagnosticarne tempestivamente eventuali anomalie?

Quesito 4B A partire da quale età e con quale frequenza si raccomanda di esaminare il cristallino per diagnosticarne tempestivamente eventuali anomalie?

Il rilievo di un'opacità del cristallino può avvenire contestualmente alla diagnosi di aniridia oppure può svilupparsi a distanza, anche di anni, dalla diagnosi primaria di aniridia.

Caratteristiche delle opacità

Alla nascita possono essere notate piccole opacità del cristallino, che però, in genere, non influiscono sul *visus*. Si tratta per lo più di opacità polari anteriori o posteriori.

I tipi di cataratta possibili nelle età successive sono: anteriori (subcapsulari, corticali a tipo placca piana, associate a opacità coronariche, piramidali), posteriori (subcapsulari o posteriori più intense petaliformi o coralliformi), pre senili (nucleari o corticali evolutive con caratteristiche simili alle cataratte senili, però con insorgenza precoce)^{4,11}.

Storia naturale della cataratta

Le opacità congenite sono per lo più asintomatiche, quelle successive possono incidere sulla vista in modo variabile, in genere con inizio prima dei 10 anni e sviluppo tale da richiedere la rimozione chirurgica tra i 20 e i 40 anni.

Nella maggior parte dei casi, il rilievo di una cataratta avviene quando la diagnosi di aniridia è già nota. Alcune opacità sono asintomatiche e vengono rilevate a una visita di controllo, oppure provocano un notevole calo visivo o un aumento dei sintomi di abbagliamento. In questo caso, la cataratta si manifesta come una delle complicanze secondarie dell'aniridia, così come il glaucoma o la cheratopatia aniridica e richiede un intervento chirurgico¹².

Istologia

Dal punto di vista anatomico-patologico, i tipi di opacità osservati nell'aniridia sono vari e non specifici di questa sindrome, mentre è caratteristica la capsula anteriore del cristallino catarattoso, che presenta una fragilità aumentata e una riduzione di spessore soprattutto nella fascia di età 23-35 anni^{13,14}. La capsula posteriore può presentare escrescenze paragonabili a degenerazione calcica a cellule globose¹⁵.

Raccomandazione

BPC

Si raccomanda di esaminare accuratamente, alla nascita, il cristallino dei bambini affetti da aniridia, se necessario anche con visite in narcosi, per identificare il più precocemente possibile anomalie di trasparenza e di posizione del cristallino che potrebbero incidere sullo sviluppo del sistema visivo in senso ambliopigeno. I controlli successivi devono avvenire a 6 mesi, 3 e 5 anni.

Quesiti e raccomandazioni per il trattamento

Quesito 5 Quali sono le indicazioni per un intervento di cataratta in soggetti affetti da aniridia?

Indicazioni all'intervento

La cataratta in un occhio affetto da aniridia può essere semplicemente osservata nel tempo oppure operata, rimuovendo l'opacità con o senza l'impianto di lente artificiale. La scelta tra queste diverse opzioni deve tener conto di vari fattori da valutare caso per caso: età del paziente, tipo di cataratta, prognosi visiva dopo l'intervento (manifestazioni oculari associate) e rischio di complicanze legate all'operazione.

L'intervento viene indicato quando la cataratta incide sul *visus* e le condizioni del nervo ottico e della retina suggeriscono fondate speranze di miglioramento. In età preverbale, la valutazione di quanto la cataratta sia influente sul *visus* può essere solo presuntiva e dipende dall'esame accurato della posizione e della densità delle opacità del cristallino e dagli esami elettrofunzionali, eseguiti in narcosi o in condizione di veglia, valutando caso per caso, data la presenza di numerose variabili che possono condizionare la modalità di esame. Le opacità dense congenite vengono operate secondo i criteri seguiti per la cataratta congenita. L'estrazione deve avvenire prima possibile, comunque prima di 8 settimane per la cataratta congenita monolaterale e prima di 10 settimane per la bilaterale.

La decisione se intervenire deve tener conto anche di vari rischi specifici per gli occhi affetti da aniridia: in letteratura sono descritti induzione o peggioramento dell'ipertono oculare dopo l'intervento di cataratta (gonioscopia, storia clinica dell'occhio, reazione

infiammatoria avvenuta dopo interventi precedenti)¹⁶ e aumento dell'opacità corneale e della cheratopatia fino allo scompenso endoteliale¹⁷.

Gli occhi con aniridia possono presentare reazioni infiammatorie o cicatriziali abnormi. Queste considerazioni possono talvolta rendere molto difficile la decisione del chirurgo.

Vari aspetti del bilancio preoperatorio sono invece a favore dell'intervento: l'atto chirurgico di estrazione del cristallino catarattoso offre la possibilità di modificare la situazione refrattiva e di ridurre gli effetti negativi dell'aniridia, utilizzando l'opacizzazione periferica della capsula lenticolare. Diverso è il caso di cristallino lussato, che richiede la rimozione anche in assenza di opacità, scegliendo il modo meno dannoso per correggere l'afachia.

Esami preoperatori

Prima dell'intervento devono essere effettuati alcuni esami:

- esame accurato della lente: si raccomanda, in particolare, di osservare lo stato di ancoraggio del cristallino alla zonula. A volte il cristallino può essere debolmente ancorato, anche senza una vera lussazione, e i chirurghi esperti consigliano di tenerne conto nella programmazione dell'intervento di cataratta²
- biometria e cheratometria: se eseguite con cura, sempre in entrambi gli occhi, offrono una previsione sufficientemente precisa della refrazione postoperatoria, poiché l'errore medio valutato è pari a $1,47 \pm 0,29$ D e l'80% degli occhi presenta un errore inferiore a 2 D dalla refrazione target¹⁸
- biometria a ultrasuoni: consente lo studio dettagliato delle caratteristiche delle opacità corneali, delle condizioni dell'angolo e del tipo di cataratta, e può aiutare a programmare una migliore strategia chirurgica¹⁹
- potenziali evocati visivi (PEV) ed elettroretinografia (ERG): eseguiti in narcosi o in condizioni di veglia, sono utili per trarre informazioni sullo stato funzionale del nervo ottico e della retina^{20,21}, che potrebbero essere deficitari per stato malformativo congenito o per danni glaucomatosi o ambliopici. Questo consente di fare una previsione, almeno approssimata, del recupero visivo post intervento
- *Optical Coherence Tomography* (OCT): tra gli esami preoperatori da eseguire nell'aniridia va inserito l'OCT, anche se non è sempre di facile esecuzione nel bambino per la scarsa collaborazione tipica dell'età e in presenza di una cataratta non troppo densa.

Timing della chirurgia

La chirurgia della cataratta deve essere eseguita in condizioni di buon compenso del tono oculare, ottenuto preferibilmente per via chirurgica (come nei casi pediatrici) e in condizioni di assenza di infiammazione intraoculare.

Raccomandazione

V/C

Considerata la possibile insorgenza di complicanze – spesso di difficile gestione e potenzialmente dannose per la vista – come l'ipertono oculare, il distacco di corioide, le emorragie, il distacco di retina e lo scompenso corneale, l'intervento di cataratta deve essere considerato a rischio in questi pazienti. L'intervento è quindi raccomandato nei casi con cataratta avanzata che incide in modo significativo sul *visus*.

Quesito 6 Con quale tecnica si raccomanda di eseguire l'intervento di cataratta nei pazienti affetti da aniridia di età inferiore a 8 anni?

Difficoltà nell'esecuzione dell'intervento di cataratta possono derivare da alterazioni della trasparenza corneale. Per facilitare la visibilità del segmento anteriore, i chirurghi esperti di oftalmologia pediatrica consigliano di apporre uno strato omogeneo di sostanza viscoelastica sulla cornea, utilizzare una bassa intensità di luce del microscopio e un'illuminazione coassiale. Qualunque tipo di tecnica per visualizzare meglio la camera anteriore è da prendere in considerazione, anche l'illuminazione obliqua^{22,23}. È invece sconsigliata la disepitelizzazione meccanica della cornea, dato che un deficit di cellule staminali eventualmente associato all'aniridia potrebbe ostacolare il turnover epiteliale¹¹.

Si ritiene raccomandabile, inoltre, limitare il più possibile l'accesso corneale limbare per non danneggiare il *limbus* anatomico, a causa dei noti deficit di cellule staminali associati con l'aniridia. È migliore il taglio "tunnel" sclerale, essendo dimostrato un peggioramento del panno corneale in quasi il 20% dei casi di taglio corneale di 170°. È meglio evitare l'uso di IOL progettate per aniridia, perché sono ingombranti e difficili da impiantare nei bambini piccoli. L'opacizzazione periferica postoperatoria della capsula agisce come una "pupilla" e riduce l'abbagliamento aniridico. L'assottigliamento e la fragilità della capsula anteriore del cristallino nei pazienti aniridici giovani è una costante e il chirurgo deve tenerne conto quando affronta l'intervento di cataratta, per evitare complicanze come fuga della ressi, rottura della capsula posteriore, erniazione di vitreo^{13,14,24,25}.

Uno studio¹³ consiglia l'uso di un agente viscoelastico "pesante", la colorazione della capsula con trypan blu, l'esecuzione di una ressi piccola, la massima delicatezza nelle manovre e l'attenzione ai collassi di camera. L'uso di un mantentore di camera anteriore durante la chirurgia della cataratta pediatrica la rende più sicura e riduce la maggior parte delle complicazioni. Inoltre, riduce l'uso di materiale viscoelastico che può aumentare la pressione intraoculare²⁶. Vari autori ritengono opportuno impiegare la tecnica *slow motion phacoemulsification* per la chirurgia della cataratta adulta nell'aniridia^{24,27}.

La phacoemulsificazione deve essere eseguita con molta cautela, riducendo i flussi, le turbolenze di liquidi ed evitando sollecitazioni della capsula posteriore e dell'apparato sosensore del cristallino, dato che negli occhi in cui, prima dell'operazione, non sia evidente una manifesta sublussazione, sono sempre possibili piccole aree di fragilità della zonula.

Nella maggior parte dei casi di cataratta congenita o infantile con aniridia, la tecnica

di Dahan con il mantentore di camera anteriore e le cannule di aspirazione del materiale lenticolare, seguita da capsulotomia posteriore e vitrectomia anteriore, nei bambini di età inferiore a 8 anni è la più adatta e la meno dannosa. Quando la capsuloressi è troppo difficile ad eseguire, è possibile usare il vitrectomo per allargare gradualmente l'apertura della capsula anteriore²⁶. Se non è possibile effettuare la facoaspirazione manuale, è consigliato l'utilizzo del vitrectomo. Negli adulti, l'estrazione avviene invece tramite facoemulsificazione²⁸.

Raccomandazione

BPC

Per l'estrazione della cataratta congenita nei bambini di età inferiore a 8 anni, la tecnica raccomandata comporta: mantentore di camera anteriore, due paracentesi al *limbus* posteriore, utilizzo di sostanze viscoelastiche pesanti per salvaguardare l'endotelio, capsuloressi, facoaspirazione, capsuloressi posteriore o capsulotomia con vitrectomo, vitrectomia anteriore.

Quesito 7 Qualora sia necessario, oltre all'intervento di cataratta, un altro intervento oculare (per esempio per il trattamento del glaucoma o di patologie riguardanti la superficie oculare) è opportuno eseguire i diversi interventi in un'unica seduta oppure separatamente?

È preferibile differire interventi combinati per non provocare una reazione infiammatoria e fibrotica abnorme a cui gli occhi con aniridia sono suscettibili, come trabeculectomia, trabeculectomia e trapianto.

Gli interventi combinati di cataratta e chirurgia vitreo retinica e di cataratta e trapianto di cornea in occhi con aniridia post traumatica hanno tassi di complicanze simili a quelli riportati per i singoli interventi^{29,30}. Tuttavia, un approccio conservativo è più corretto in occhi con una spiccata tendenza alla reazione infiammatoria e fibrotica¹². In presenza di opacità corneali e di cataratta concomitanti, è preferibile, se possibile, far precedere l'intervento di cataratta alla gestione chirurgica delle opacità corneali. La decisione se procedere al trapianto di cornea deve essere presa solo dopo un adeguato periodo postoperatorio e tenendo conto del recupero visivo dopo l'intervento di cataratta. Questa raccomandazione deriva dall'esperienza di una difficile gestione del trapianto di cornea nei pazienti con aniridia e di una maggiore incidenza di complicanze. In altre parole, se l'intervento di cataratta basta a raggiungere un *visus* soddisfacente, è opportuno evitare di sottoporre il paziente alla cheratoplastica. Solo qualora le opacità corneali impediscano una sufficiente visualizzazione della camera anteriore o rendano rischioso l'intervento di cataratta, appare più conveniente procedere alla cheratoplastica e/o al trapianto di *limbus* e procrastinare l'intervento di cataratta.

Raccomandazione

BPC

Nel caso in cui la cataratta sia associata ad altre patologie, è consigliabile differire l'intervento di cataratta rispetto alle altre procedure chirurgiche.

Quesiti e raccomandazioni per le complicanze

Quesito 8A Quali sono le complicanze associate ad un intervento di cataratta?

Quesito 8B Successivamente all'intervento di cataratta, qual è la terapia indicata e quali controlli sono necessari?

Le complicanze più diffuse dell'intervento di cataratta sono le seguenti.

- **Ipertono postoperatorio:** è la complicanza più temuta; la chirurgia della lente può far esordire un nuovo ipertono o peggiorare un glaucoma già esistente. Questo può essere dovuto alla presenza della IOL, soprattutto se di grandi dimensioni, che entra in contatto con le strutture uveali o del trabecolato. Secondo un'altra ipotesi, gli occhi affetti da aniridia sono più suscettibili a sviluppare glaucoma dopo interventi chirurgici intraoculari, indipendentemente dalla IOL, tramite la permeabilizzazione della membrana emato-oftalmica³¹. Per queste ragioni, è meglio evitare l'uso degli impianti intraoculari progettati per l'aniridia nei bambini e utilizzarli con cautela solo negli adulti che non soffrono di glaucoma concomitante
- **progressione dello scompenso epiteliale corneale:** l'intervento di cataratta può peggiorare le condizioni corneali. Questo rischio, verosimilmente dovuto a lesioni dirette della cornea durante la chirurgia o a impoverimento del pool di staminali limbari, non è supportato da studi specifici, ma deriva dalle considerazioni di vari chirurghi¹⁷. Tenendo conto di questo rischio, può essere molto difficile per il chirurgo prendere la decisione sull'esecuzione dell'intervento di cataratta
- **sindrome della fibrosi anteriore progressiva:** è una complicanza specifica degli occhi anidrici operati di cataratta e consiste nella comparsa di piastroni fibrotici più o meno densi sulla superficie della IOL, sia anteriore sia posteriore. Tali membrane possono essere tanto dense da provocare un dislocamento della IOL stessa. Si ipotizza siano dovute alla vicinanza o alla sollecitazione meccanica da parte delle lenti artificiali intraoculari sui vasi immaturi dei residui iridei³².

Raccomandazioni

BPC

Le complicanze che possono insorgere in seguito all'intervento di cataratta sono l'ipertono postoperatorio, la progressione dello scompenso epiteliale corneale e la sindrome della fibrosi anteriore progressiva.

BPC

Nel decorso postoperatorio, si raccomanda una terapia con antibiotici topici e betabloccanti per 20 giorni. Si raccomanda di effettuare una sottocongiuntivale di cortisone a fine intervento. La somministrazione per via sistemica per un periodo di 8-10 giorni è da valutare caso per caso.

Inoltre si raccomandano controlli periodici del tono oculare. In particolare, si raccomanda il monitoraggio della pressione oculare soprattutto nei primi 3 mesi dopo l'intervento, unitamente al controllo delle condizioni della superficie oculare, del segmento anteriore e della retina.

Bibliografia

1. Nelson LB, Spaeth GL et al. Aniridia: a review. *Surv Ophthalmol* 1984;28(6):621-42.
2. Edén U, Beijar C et al. Aniridia among children and teenagers in Sweden and Norway. *Acta Ophthalmol* 2008;86(7):730-4.
3. Lee H, Meyers K et al. Complications and visual prognosis in children with aniridia. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus* 2010;47(4):205-10.
4. Bakri S. Aniridia in the newborn. Disponibile all'indirizzo: <http://emedicine.medscape.com/article/1200592-overview> (visitato il 15-01-2013).
5. Ramesh T, Ramesh K et al. Development and cellular factors underlying corneal epithelial dysgenesis in the PAX6 +/- mouse model of aniridia. *Exp Eye Res* 2005;81:224-35.
6. Beattie PH. A consideration of aniridia, with a pedigree. *Br J Ophthalmol* 1947;31(11):649-76.
7. Naithani P, Sinha A, Gupta V. Inherited partial aniridia, microcornea with high myopia and Bergmeister's papilla: a new phenotypic expression. *Indian J Ophthalmol* 2008;56(2):145-6.
8. Brauner SC, Walton DS, Chen TC. Aniridia. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48(2):79-85.
9. Moreker M, Parikh R et al. Aniridia associated with congenital aphakia and secondary glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2009;57(4):313-4.
10. Doganay S, Emre S, Firat P. Bilateral aniridia lenticular coloboma and snowflake retinal degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40(1):54-6.
11. Barraquer RI, Garcia Franco F et al. Protocolo de actuación en pacientes con aniridia (Sección IV, pp 114-51). Ene Ediciones, Madrid, 2008.
12. Lee H, Khan R, O'Keefe M. Aniridia: current pathology and management. *Acta Ophthalmol* 2008;86(7):708-15.
13. Schneider S, Osher RH et al. Thinning of the anterior capsule associated with congenital aniridia. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(3):523-5.
14. Hou ZQ, Hao YS et al. Clinical pathological study of the anterior lens capsule abnormalities in familial congenital aniridia with cataract. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2005;37(5):494-7.
15. Zimmerman LE. The outflow problem in normal and pathologic eyes. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1966;70(5):767-76.
16. Roman S, Cherrate H et al. Implants à iris ar-

- tificial dans la correction des aniridies ou des déficiences iriennes fonctionnelles. *J Fr Ophthalmol* 2009;32):320-5.
17. Tornqvist K. Aniridia: sight-threatening and hard to cure. *Acta Ophthalmol* 2008;86(7):704-5.
 18. Aslam SA, Wong SC et al. Implantation of the black diaphragm intraocular lens in congenital and traumatic aniridia. *Ophthalmology* 2008;115(10):1705-12.
 19. El Shakankiri NM, Bayoumi NH et al. Role of ultrasound and biomicroscopy in evaluation of anterior segment anatomy in congenital and developmental cataract cases. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(11):1893-905.
 20. Tremblay F, Gupta SK et al. Effects of PAX6 mutations on retinal function: an electroretinographic study. *Am J Ophthalmol* 1998;126(2):211-8.
 21. Vadalà P, Capozzi P et al. L'aniridia nel neonato e nell'infanzia: gestione e trattamento. *Viscochirurgia* 2009.
 22. Oshima Y, Shima C et al. Chandelier retroillumination assisted torsional oscillation for cataract surgery in patients with severe corneal opacity. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:2018-22.
 23. Neuhann IM, Neuhann TF. Cataract surgery and aniridia. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21(1):60-4.
 24. Osher RH, Burk SE. Cataract surgery combined with implantation of an artificial iris. *J Cataract Refract Surg* 1999;25(11):1540-7.
 25. Burk SE, Da Mata AP et al. Prosthetic iris implantation for congenital, traumatic, or functional iris deficiencies. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(11):1732-40.
 26. Dahan E. Pediatric cataract surgery. In Yanoff M, Duker JS (eds). *Ophthalmology* (3rd edition). Mosby, 2009.
 27. Osher RH. Slow motion phacoemulsification approach. *J Cataract Refract Surg* 1993;19(5):667.
 28. Capozzi P, Morini C et al. Corneal curvature and axial length values in children with congenital/infantile cataract in the first 42 months of life. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(11):4774-8.
 29. Rossi T, Boccassini B et al. Combined pars plana vitrectomy and artificial iris diaphragm implant after globe rupture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(4):439-43.
 30. Phillips PM, Shamie N et al. Transscleral sulcus fixation of a small-diameter iris-diaphragm intraocular lens in combined penetrating keratoplasty and cataract extraction for correction of traumatic cataract, aniridia, and corneal scarring. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(12):2170-3.
 31. Reinhard T, Engelhardt S, Sundmacher R. Black diaphragm aniridia intraocular lens for congenital aniridia: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(3):375-81.
 32. Tsai JH, Freeman JM et al. A progressive anterior fibrosis syndrome in patients with post-surgical congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 2005;140(6):1075-9.

Glaucoma secondario in aniridia: diagnosi e trattamento

A cura di **Giorgio Marchini, Marco Toscani, Gabriele Vizzari**

Quesiti e raccomandazioni

Quesito 9 Quali sono le procedure diagnostiche da attuare in caso di glaucoma secondario in aniridia?

L'aniridia può associarsi nel 6-75% dei casi a un glaucoma secondario a esordio in età tardo infantile o adolescenziale, ma talora anche in età adulta, causato da una iridogoniodisgenesia che determina un ostacolo al deflusso dell'umor acqueo a livello dell'angolo camerulare¹⁻⁴.

Si ipotizza anche l'esistenza di alterazioni microstrutturali nella lamina cribrosa della papilla ottica, che dimostra così maggiore vulnerabilità agli insulti pressori intraoculari⁵.

È invece raro il riscontro già alla nascita di un glaucoma congenito con buftalmo ed edema corneale associati ad aniridia⁶⁻⁹.

Le indagini da effettuare in fase diagnostica sono la gonioscopia, la tonometria ad applanazione, l'ecobiometria manuale, l'esame della papilla ottica (spesso da eseguire in narcosi) e, ove possibile, il campo visivo.

La gonioscopia, eventualmente affiancata dalla biomicroscopia ad ultrasuoni (UBM) in caso di opacità corneali o dall'*Optical Coherence Tomography* (OCT) del segmento anteriore, evidenzia la rotazione e l'avanzamento del residuo di tessuto basale irideo ad anello periferico, invadente le strutture angolari, e la presenza di goniosinechie^{10,11}.

La tonometria ad applanazione (secondo Perkins o Goldmann) eseguita per il monitoraggio della pressione intraoculare, dato indispensabile per l'avvio e l'adeguamento dell'atto terapeutico, risente negativamente di limiti intrinseci al metodo, anche per il frequente ricorso all'anestesia generale e la necessità di correzione col valore pachimetrico (solitamente superiore alla media)^{5,12-14}.

A ciò occorre associare la misurazione con ecobiometro manuale della lunghezza assiale, il cui aumento anomalo per sfiancamento bulbare antero-posteriore consente una stima della progressione dell'ipertono¹⁵.

Per la valutazione della papilla ottica, una volta eseguito l'insostituibile esame fundoscopico, ci si può avvalere di metodiche strumentali più recenti (GDx, *Heidelberg Retinal Tomography-HRT*, OCT papilla), se consentito dal grado di *compliance* del paziente, spesso modesto in caso di giovane età, scosse nistagmiche e perdite di fissazione. Queste tecniche permettono di quantificare lo spessore dei fasci di fibre confluenti verso la papilla ottica, individuando piuttosto precocemente eventuali assottigliamenti patologici.

Infine, l'esecuzione del campo visivo, se consentito in ragione del nistagmo e delle

opacità dei mezzi diottrici, può evidenziare deficit campimetrici indicativi di un'otticopatìa glaucomatosa già evoluta, anche se talora possono essere espressione di anomalie maculari o papillari associate¹⁶.

Durante il follow-up, è consigliabile una visita oculistica annuale per la misurazione della pressione intraoculare, l'esame della papilla ottica e, se possibile, il campo visivo.

Raccomandazione

V/A

Si raccomanda che l'iter diagnostico e i controlli periodici di follow-up prevedano l'impiego di tonometria, ecobiometria e fundoscopia per l'esame della papilla; qualora età, nistagmo e compliance del paziente lo consentano, l'indagine deve essere completata da GDx o HRT oppure OCT papilla ed esame del campo visivo.

Quesito 10 Quali sono le procedure terapeutiche da mettere in atto in caso di glaucoma secondario in aniridia?

La letteratura sull'argomento soffre di forti limitazioni, secondo i criteri della Evidence-Based Medicine, con casistiche ancora troppo ristrette per poter avviare confronti significativi sull'efficacia dei diversi trattamenti attuati nei vari studi, mancanti peraltro dei gruppi di controllo. Una prima analisi comparativa dei risultati disponibili rivela percentuali di successo maggiori per la chirurgia con impianti drenanti (97%), seguita a distanza da chirurgia filtrante protetta (43%), parachirurgia (31%) e terapia farmacologica (62%); una menzione a parte merita la goniotomia profilattica (89%).

Dalle esperienze accumulate, la terapia medica con farmaci antiglaucomatosi e miotici rappresenta la prima risorsa da mettere in campo, riservando alle forme poco responsive la possibilità di un intervento parachirurgico (ciclofotoablazione laser a diodi oppure ciclocrioterapia, o la meno efficace trabeculoplastica argon-laser) e/o chirurgico (trabeculectomia con o senza antimetaboliti, mentre la trabeculotomia e la goniotomia terapeutica danno risultati più scarsi)^{4,17-26}. A scopo profilattico, è stata suggerita l'efficacia della goniotomia^{2,27-30}.

Nei casi refrattari, più spesso a insorgenza precoce, si deve ricorrere a impianti drenanti (valvole di Molteno, Ahmed o Baerveldt), con elevata percentuale di successo post intervento (66-100%)^{11,31-37}.

Raccomandazione

V/B

In caso di glaucoma secondario, si raccomanda di ricorrere all'impiego di farmaci antiglaucomatosi e miotici in preparazioni prive di conservanti, ove esistenti. Qualora la terapia medica sia inefficace, si raccomanda di ricorrere, in successione, ai seguenti interventi chirurgici: goniotomia, trabeculotomia combinata o meno a trabeculectomia e impianto drenante.

Tabella 1. Trattamento del glaucoma congenito associato ad aniridia: tipi di intervento chirurgico e risultati.

Autore	Rivista Scientifica	Anno	Casi (n° pz)	Glaucoma + aniridia (n° occhi)	Interventi		
					n°	tipo	successi*
Panda A et al.	<i>Indian J Ophthalmol</i>	1982	16	11	11	Farmaci	6
					5	CiclocrioTp	1
					1	TRAB	1
Walton DS.	<i>Trans Am Ophthalmol Soc</i>	1986	16	28	28	Goniotomia (profilassi)	25 (89,3%)
Wiggins RE Jr, Tomey KF.	<i>Arch Ophthalmol</i>	1992	10	17	20	CiclocrioTp	5
					2	Ciclodiodo	0
					2	Trab	0
					15	TRAB	1
					6	Valv.Molteno	5
Mandal AK et al.	<i>Ophthalmology</i>	1997	13	2	2	TRAB	2
Adachi M et al.	<i>Ophthalmology</i>	1997	16	29	12	Trab 1 ^a	6
					6	Trab 2 ^a	4
					17	TRAB/Goniotomia/Molteno 1 ^a	3
					14	TRAB/Goniotomia/Molteno 2 ^a	8
Filous A et al.	<i>Cesk Slov Oftalmol</i>	1998	11	22	22	Farmaci	13 (59,1%)
					9	CiclocrioTp o TRAB (?)	6
Wagle NS et al.	<i>Ophthalmology</i>	1998	49	8	8	CiclocrioTp	0
Mandal AK et al.	<i>Ophthalmic Surg Lasers</i>	1999	29	2	2	TRAB	2
Chen TC, Walton DS.	<i>Arch Ophthalmol</i>	1999	33	55	55	Goniotomia (profilassi)	49 (89,1%)
					6	Goniotomia + Farmaci	6
Esquenazi S, Amador S.	<i>Ophthalmic Surg Lasers</i>	2002	1	2	2	TRAB	2
Arroyave CP et al.	<i>Am J Ophthalmol</i>	2003	5	8	8	Imp.Valvolare	8
Yalvac IS et al.	<i>J Cataract Refract Surg</i>	2004	1	1	1	Valv.Ahmed	1
Menezo JL et al.	<i>Eur J Ophthalmol</i>	2005	8	4	3	Farmaci	1
					3	Ciclodiodo	2
					1	Valv.Ahmed	1

Autore	Rivista Scientifica	Anno	Casi (n° pz)	Glaucoma + aniridia (n° occhi)	Interventi		
					n°	tipo	successi*
Lanzagorta-Aresti A et al.	<i>Eur J Ophthalmol</i>	2007	3	4	4	Valv.Ahmed	4
Yu WH et al.	<i>Zhonghua Yan Ke Za Zhi</i>	2008	8	5	1	Farmaci	1
					1	TRAB	0
					4	Ciclodiodo	2
Low S et al.	<i>JAAPOS</i>	2008	25	1	1	Trab+TRAB	1
Aslam SA et al.	<i>Ophthalmology</i>	2008	35	40	22	Farmaci	16 (72,7%)
					1	TRAB	1
					3	Ciclodiodo	2
					2	Valv.Baerveldt	2
Edén U et al.	<i>Acta Ophthalmol</i>	2008	52	28	28	Farmaci	20 (71,4%)
					8	TRAB o Valv.Molteno (?)	?
Moreker M et al.	<i>Indian J Ophthalmol</i>	2009	1	2	2	Farmaci	0
					2	TRAB	2
Diago T et al.	<i>Arch Soc Esp Oftalmol</i>	2009	1	2	2	TRAB	2
Kulkarni SV et al.	<i>J Glaucoma</i>	2010	8	4	4	Goniotomia	1
Zeppa L et al.	<i>Eur J Ophthalmol</i>	2010	15	1	1	TRAB	0
					1	Valv.Ahmed	1
Lee H et al.	<i>J Pediatr Ophthalmol Strabismus</i>	2010	11	9	9	Farmaci	1
					1	Ciclodiodo	1
					2	Goniotomia	0
					4	TRAB	1
					1	Valv.Ahmed	1
					2	Valv.Ahmed (+ revisione)	2
					3	Valv.Ahmed (+ needling)	3
Terasaki H et al.	<i>Jpn J Ophthalmol</i>	2010	1	2	2	PPV + EndoCicloDiodo	2
Park SH et al.	<i>Korean J Ophthalmol</i>	2010	31	31	31	Farmaci	22 (71%)
					6	TRAB	6
					3	Valv. Ahmed	3

* Il successo dell'intervento è definito dal raggiungimento di una PIO < 21 mmHg.

Nota: il numero di interventi può superare il numero di occhi considerati essendo conteggiati anche i casi refrattari plurioperati. I trattamenti eseguiti sono riportati secondo la successione di prassi validate: terapia medica, paracirurgica, chirurgica perforante e drenante.

Bibliografia

1. Gramer E, Reiter C, Gramer G. Glaucoma and frequency of ocular and general diseases in 30 patients with aniridia: a clinical study. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(1):104-10.
2. Lee H, Khan R, O'Keefe M. Aniridia: current pathology and management. *Acta Ophthalmol* 2008;86(7):708-15.
3. Margo CE. Congenital aniridia: a histopathologic study of the anterior segment in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1983;20(5):192-8.
4. Grant WM, Walton DS. Progressive changes in the angle in congenital aniridia, with development of glaucoma. *Trans Am Ophth Soc* 1974;72:207-28.
5. Dimasi DP, Burdon KP, Craig JE. The genetics of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol* 2010;94(8):971-6.
6. Diago T, Harto M et al. Aniridia, congenital glaucoma and white corneas in a newborn baby. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009;84(11):573-6.
7. Khan AO, Aldahmesh MA, Al-Amri A. Heterozygous FOXC1 mutation (M161K) associated with congenital glaucoma and aniridia in an infant and a milder phenotype in her mother. *Ophthalmic Genet* 2008;29(2):67-71.
8. Lise-Schneider B, Calvas P et al. Glaucoma with aniridia and isolated congenital glaucoma in siblings: contribution and limits of genetics. *J Fr Ophthalmol* 2007;30(1):44-8.
9. Lee WB, Brandt JD et al. Aniridia and Brachmann-de Lange syndrome: a review of ocular surface and anterior segment findings. *Cornea* 2003;22(2):178-80.
10. Engels BF, Dietlein TS et al. Ultrasound biomicroscopy diagnosis of congenital glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999;215(6):338-41.
11. Lee H, Meyers K et al. Complications and visual prognosis in children with aniridia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010;47(4):205-10.
12. Freedman SF. Central corneal thickness in children-does it help or hinder our evaluation of eyes at risk for glaucoma?. *J AAPOS* 2008;12(1):1-2.
13. Whitson JT, Liang C et al. Central corneal thickness in patients with congenital aniridia. *Eye Contact Lens* 2005;31(5):221-4.
14. Brandt JD, Casuso LA, Budenz DL. Markedly increased central corneal thickness: an unrecognized finding in congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 2004;137:348-50.
15. Dureau P. Congenital glaucoma and trabeculodysgenesis. Clinical and genetic aspects. *J Fr Ophthalmol* 2006;29(2):198-215.
16. Ho CL, Walton DS. Primary congenital glaucoma: 2004 update. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004;41(5):271-88.
17. Low S, Hamada S, Nischal KK. Antimetabolite and releasable suture augmented filtration surgery in refractory pediatric glaucomas. *J AAPOS* 2008;12(2):166-72.
18. Brémond-Gignac D. Glaucoma in Aniridia. *J Fr Ophthalmol* 2007;30(2):196-9.
19. Kirwan JF, Shah P, Khaw PT. Diode laser cyclophotocoagulation: role in the management of refractory pediatric glaucomas. *Ophthalmology* 2002;109(2):316-23.
20. Okada K, Mishima HK et al. Results of filtering surgery in young patients with aniridia. *Hiroshima J Med Sci* 2000;49(3):135-8.
21. Wallace DK, Plager DA et al. Surgical results of secondary glaucomas in childhood. *Ophthalmology* 1998;105(1):101-11.
22. Wagle NS, Freedman SF et al. Long-term outcome of cyclocryotherapy for refractory pediatric glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105(10):1921-6.
23. Filous A, Odehnal M, Brůnová B. Results of treatment of glaucoma associated with Aniridia. *Cesk Slov Oftalmol* 1998;54(1):18-21.
24. Adachi M, Dickens CJ et al. Clinical experience of trabeculotomy for the surgical treatment of aniridic glaucoma. *Ophthalmology* 1997;104(12):2121-5.

25. Wiggins RE Jr, Tomey KF. The results of glaucoma surgery in Aniridia. *Arch Ophthalmol* 1992;110(4):503-5.
26. Panda A, Sood NN, Agarwal HC. Management of secondary glaucoma in Aniridia. *Indian J Ophthalmol* 1982;30(4):311-3.
27. Swanner JC, Walton DS, Chen TC. Prevention of aniridic glaucoma with goniosurgery. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44(1):67-71.
28. Chen TC, Walton DS. Goniosurgery for prevention of aniridic glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117(9):1144-8.
29. Chen TC, Walton DS. Goniosurgery for prevention of aniridic glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998;96:155-65.
30. Walton DS. Aniridic glaucoma: the results of gonio-surgery to prevent and treat this problem. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:59-70.
31. Zeppa L, Romano MR et al. Sutureless human sclera donor patch graft for Ahmed glaucoma valve. *Eur J Ophthalmol* 2010;20(3):546-51.
32. Park HY, Lee NY, Park CK. Risk factors of shallow anterior chamber other than hypotony after Ahmed glaucoma valve implant. *J Glaucoma* 2009;18(1):44-8.
33. Brauner SC, Walton DS, Chen TC. Aniridia. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48(2):79-85.
34. Arroyave CP, Scott IU et al. Use of glaucoma drainage devices in the management of glaucoma associated with aniridia. *Am J Ophthalmol* 2003;135(2):155-9.
35. Beauchamp GR, Parks MM. Filtering surgery in children: barriers to success. *Ophthalmology* 1979;86(1):170-80.
36. Chen TC, Bhatia LS, Walton DS. Ahmed valve surgery for refractory pediatric glaucoma: a report of 52 eyes. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005;42(5):274-83.
37. Trigler L, Proia AD, Freedman SF. Fibrovascular ingrowth as a cause of Ahmed glaucoma valve failure in children. *Am J Ophthalmol* 2006;141(2):388-9.

Alterazioni della retina e del nervo ottico associate ad aniridia

A cura di **Antonino Romano**

Basi genetiche delle alterazioni della retina e del nervo ottico associate all'aniridia

Gli occhi dei vertebrati derivano embriologicamente dall'interazione tra neuroepitelio, ectoderma e mesenchima extraoculare originato dalla cresta neurale e dal mesoderma.

L'epitelio pigmentato retinico è necessario per lo sviluppo dell'occhio e per la stratificazione della retina, poiché regola la differenziazione dei fotorecettori. La perdita dell'epitelio pigmentato retinico, o un'anomalia del gene che lo determina, causa microftalmo, coloboma e alterazioni della retina. Il gene *PAX6* può interferire nell'azione di differenziazione dell'epitelio pigmentato^{1,2}.

Malformazioni della retina e del nervo ottico associate all'aniridia

Nella aniridia si possono presentare diverse malformazioni a carico della retina e del nervo ottico.

L'ipoplasia/aplasia della fovea sembra essere la causa principale del deficit visivo e del nistagmo. È dimostrato che alterazioni del gene *PAX6* sono implicate nello sviluppo della retina centrale, anche se deve associarsi un deficit di sintesi della melanina per causare un'alterazione dell'area foveale. Lo stesso gene *PAX6* partecipa alla distribuzione anatomotopografica dei vasi retinici.

Uno studio comparativo tra l'albinismo retinico e l'aniridia ha dimostrato che i vasi retinici dell'area foveale sono meno numerosi e più brevi nell'aniridia, rispetto ai soggetti non affetti³. Lo stesso studio ha dimostrato che questa alterazione vascolare non è responsabile dell'ipoplasia del nervo ottico. Le alterazioni della fovea possono essere dimostrate oftalmoscopicamente dalla mancata depressione e dalla riduzione del caratteristico riflesso.

L'ipoplasia del nervo ottico non rappresenta necessariamente la causa principale del deficit visivo, poiché è dimostrato che lo sviluppo del chiasma ottico è indipendente dallo sviluppo della fovea³. Altri studi hanno comunque dimostrato che mutazioni del gene *PAX6* sono presenti in diverse alterazioni del nervo ottico^{4,5}.

Nella pratica quotidiana è comune osservare la coesistenza di ipoplasia della fovea e del nervo ottico nei pazienti affetti da aniridia.

Deficit visivi associati alle alterazioni della retina e del nervo ottico nell'aniridia

Il deficit visivo nel paziente affetto da aniridia è sempre molto grave e rappresenta la somma di diversi livelli di patologia che interessano cornea, cristallino, fovea e nervo ottico.

L'ipoplasia della fovea si associa alla riduzione numerica dei fotorecettori, che provoca un aggravamento del deficit visivo⁶.

Il nistagmo è conseguenza dell'ipoplasia della fovea. I pazienti affetti presentano quasi sempre una miopia elevata, aggiungendo quindi un ulteriore fattore di ipovisione.

Sono descritti rari casi di distacco retinico totale. Non sono dimostrate alterazioni genetiche associate a questa evenienza, anche se sono stati osservati accumuli lipidici all'estrema periferia retinica dei pazienti descritti^{7,8}.

Quesiti e raccomandazioni

Quesito 11A Quali sono gli esami strumentali raccomandati in caso di diagnosi di aniridia al fine di valutare la presenza di alterazioni della fovea e del nervo ottico?

Quesito 11B Quali esami si raccomandano al follow-up e con quale frequenza vanno eseguiti?

L'esame del *visus*, anche se in oculistica rappresenta l'esame principale, nel caso di pazienti affetti da aniridia con malformazioni della fovea e del nervo ottico può risultare impossibile da eseguire. L'oftalmoscopia con oftalmoscopio diretto e indiretto è l'esame che permette una valutazione del *fundus*.

È necessario quindi ricorrere a esami strumentali, anch'essi non sempre eseguibili in pazienti in età pediatrica: potenziali visivi evocati (PEV), elettroretinografia (ERG), *Optical Coherence Tomography* (OCT) e fluorangiografia. Se possibile, può essere utile l'acquisizione di una documentazione della retina e del nervo ottico con una *panfundus*-camera.

Gli esami elettrofunzionali (elettroretinografia-ERG, potenziali visivi evocati-PEV) sono utili nella valutazione della funzionalità retinica e del nervo ottico. Non sempre possono essere eseguiti in età pediatrica per la complessità e l'invasività dell'esame. La loro esecuzione in narcosi o in condizioni di veglia va valutata caso per caso, data la presenza di numerose variabili.

L'OCT permette di confermare l'ipoplasia della fovea e del nervo ottico, consentendo una valutazione obiettiva dell'alterazione. Esistono in commercio macchinari manuali che permettono l'esecuzione in narcosi.

La fluorangiografia permette di valutare il deficit vascolare della retina. È comunque un esame invasivo e di difficile esecuzione, poiché spesso è necessario effettuarla in narcosi.

Proprio perché l'aniridia necessita di precise valutazioni dell'intero apparato visivo, eseguibili solo in narcosi, è fondamentale cercare di far coincidere in un'unica seduta anestesiológica l'esecuzione di questi esami.

Raccomandazioni

BPC

Per diagnosticare alterazioni a carico della fovea e del nervo ottico, si raccomanda di eseguire:

- l'oftalmoscopia con particolare attenzione alla periferia retinica e all'area foveolare
- esami strumentali come ERG e PEV, OCT e fluoroangiografia, per valutare rispettivamente la funzionalità retinica e del nervo ottico, l'ipoplasia della fovea e del nervo ottico e lo stato di vascolarizzazione della retina.

BPC

Si raccomanda l'acquisizione di una documentazione fotografica della retina e del nervo ottico con una *panfundus*-camera.

BPC

Gli esami vanno eseguiti al momento dell'inquadramento del paziente, possibilmente entro i 3 mesi di vita.

BPC

In considerazione della complessità, dell'invasività delle indagini da eseguire e della necessità della assoluta collaborazione del paziente ai fini dell'attendibilità dei risultati, nei bambini è necessario ricorrere alla narcosi; si raccomanda quindi di far coincidere in un'unica seduta anestesiológica l'esecuzione di tali esami. Per gli esami elettrofunzionali (ERG e PEV), va valutato caso per caso se eseguirli in narcosi o in condizioni di veglia, data la presenza di numerose variabili che possono condizionare la modalità d'esame. Al follow-up, si raccomanda di sottoporre i bambini con aniridia e alterazioni retiniche e del nervo ottico a controlli clinici oculistici trimestrali e a valutazioni oculistiche strumentali annuali.

Bibliografia

1. Fuhrmann S. Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. *Curr Top Dev Biol* 2010;93:61-84.
2. Gupta SK, De Becker I et al. Genotype/phenotype correlations in aniridia. *Am J Ophthalmol* 1998;126(2):203-10.
3. Neveu MM, Holder GE et al. Optic chiasm formation in humans is independent of foveal development. *Eur J Neurosci* 2005;22(7):1825-9.
4. McCulley TJ, Mayer K et al. Aniridia and optic nerve hypoplasia. *Eye* 2005;19(7):762-4.
5. Matsushima D, Heavner W, Pevny LH. Combinatorial regulation of optic cup progenitor cell fate by SOX2 and PAX6. *Development* 2011;138(3):443-54.
6. Tremblay F, Gupta SK et al. Effects of PAX6 mutations on retinal function: an electroretinographic study. *Am J Ophthalmol* 1998;126(2):211-8.
7. Hama Y, Hiraakata A et al. Retinal detachment with giant oral dialysis in an eye with congenital aniridia. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54(1):105-7.
8. Lee H, Meyers K et al. Complications and visual prognosis in children with aniridia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010;47(4):205-10.

Strategie terapeutiche e riabilitative nel bambino

A cura di **Luisa Pinello**

Introduzione

L'aniridia determina un grave coinvolgimento della funzione visiva: nei paesi sviluppati è causa di ipovisione in età pediatrica nel 20% delle malformazioni oculari¹⁻⁴.

All'ipovisione contribuiscono numerosi fattori: maggiore entrata della luce, opacità della cornea e del cristallino, glaucoma, ipoplasia del nervo ottico o della fovea⁵⁻⁷, fotofobia, nistagmo e miopia elevata⁸. L'acuità visiva (BCVA) riportata in letteratura è bassa: in uno studio su 124 adulti² la BCVA media è risultata di 0,2, nell'80% dei casi <0,3 e nel 18% dei casi <0,1. In un'altra serie di adulti la BCVA media riferita è di 0,19⁹, e in una serie di 12 pazienti pediatrici la BCVA è risultata di 0,22 ($\pm 0,15$ DS)¹⁰.

L'acuità visiva è di difficile valutazione nel bambino, in particolare nelle età più basse (0-3 anni) e nel ritardo mentale (per esempio nelle sindromi WAGR e di Gillespie)⁹; in questi casi può essere valutata con le tecniche di visione preferenziale, delle quali le più usate sono le Teller acuity cards¹¹. Per i bambini più grandi, dai 3 ai 4 anni possono essere usate le Lea symbols charts ETDRS^{12,13}; dai 4 ai 6 anni gli ottotipi ETDRS di Snellen con E e dai 6 in poi gli ottotipi ETDRS lettere¹⁴. La presenza di un'ipoplasia maculare viene valutata con l'oftalmoscopia indiretta; può essere utile la conferma con l'*Optical Coherence Tomography* (OCT)¹⁵.

Il trattamento ha lo scopo di gestire le patologie oculari che danneggiano la funzione visiva, di migliorare la performance visiva attraverso strategie riabilitative e ausili, di limitare i sintomi disturbanti e, nel caso di ipovisione, di favorire l'apprendimento, la comunicazione, le attività della vita quotidiana, l'inserimento scolastico e la partecipazione comunitaria, lo sviluppo e il benessere globale del bambino^{12,16}. La definizione di questi criteri può essere uno strumento utile per ridurre la disabilità visiva complessiva del bambino con aniridia.

Nei paragrafi seguenti è valutata l'appropriatezza, cioè l'efficacia e la sicurezza, degli approcci terapeutici disponibili per ridurre la disabilità visiva del bambino con aniridia.

Quesiti e raccomandazioni

Quesito 12 Quali sono gli elementi da valutare per definire le scelte terapeutico-riabilitative nel bambino con aniridia?

L'approccio terapeutico-riabilitativo parte dai dati anamnestici ed è preceduto da un preciso *assessment* che valuta la funzione visiva del bambino con aniridia.

Oltre ai dati familiari, fisiologici e patologici, è importante raccogliere quelli funzionali. La presenza di abbagliamento e fotofobia, che può essere rilevata dai genitori quando il bambino è molto piccolo e non è in grado di riferirla, può riguardare solo la luce esterna (fotofobia lieve), anche la luce interna (fotofobia media), oppure può presentarsi anche in un ambiente interno in penombra (fotofobia grave). Altri dati da rilevare sono la capacità di visione per vicino e a distanza intermedia, la capacità di visione per lontano, la mobilità e l'orientamento all'aperto, la comunicazione, i problemi ambientali della vita quotidiana domestica e scolastica, le alterazioni o le difficoltà di sviluppo^{7,12,16}.

All'interno della valutazione oftalmologica globale è importante eseguire l'*assessment* della funzione visiva con la misura della BCVA visiva tramite vari metodi adeguati all'età e al grado di cooperazione del bambino^{7,11,13,14,17}, dell'acuità per vicino con ottotipi per vicino con relativo corpo stampa¹⁸, della fissazione, dei movimenti oculari, della postura del capo e della presenza di nistagmo e di fotofobia per impostare il trattamento riabilitativo.

Raccomandazione

BPC

Per definire le scelte terapeutiche e riabilitative, al fine della preservazione della funzione visiva, si raccomanda un'attenta valutazione dei dati anamnestici, dell'eventuale presenza di fotofobia e la misura dell'acuità visiva mediante test adeguati per l'età e il grado di collaborazione del bambino.

Quesito 13 Quale trattamento è appropriato per la fotofobia?

La fotofobia è un'abnorme intolleranza alla luce che produce, quando il soggetto ne è esposto, un intenso fastidio degli occhi, con una stretta contrazione delle palpebre e altre reazioni finalizzate a evitare la luce¹⁹.

La principale causa della fotofobia è l'abbagliamento, che può essere di due tipi: un tipo che provoca disabilità visiva, in cui il contrasto tra gli oggetti e il fondo è ridotto e il soggetto fa fatica a svolgere un compito visivo (a causa di opacità della cornea o del cristallino) e un altro che determina fastidio e *discomfort* oculare senza ridurre l'abilità visiva.

Per l'abbagliamento che provoca disabilità visiva, il trattamento consigliabile consiste nell'adottare misure preventive: evitare luci intense, assicurarsi che la stanza sia ben illuminata con luce indiretta e diffusa, evitare la visione di schermi o video luminosi in assenza di luce ambientale, non posizionare luci a livello oculare, utilizzare lampade schermate, non posizionare lampade puntiformi vicino al libro e usare occhiali da sole²⁰. Per l'abbagliamento che determina fastidio e *discomfort* al sole è consigliabile utilizzare un cappello con frontino ampio, posizionarsi lontano da superfici riflettenti o brillanti, evitando riflessi anomali, rendere minimo l'effetto di abbagliamento da fogli, libri, banchi e lavagne. L'uso di occhiali da sole o fotocromatici aiuta a ridurre l'intensità della luce proveniente specialmente da finestre, specchi, superfici lucide, bianche o con colori bril-

lanti. Gli occhiali da sole con filtro per gli UV svolgono una duplice funzione²¹: da un lato riducono l'abbagliamento e la fotofobia e dall'altro proteggono gli occhi dagli effetti dannosi degli UV che entrano in quantità maggiore nel caso di bambini con aniridia. È consigliabile, inoltre, l'utilizzo dei filtri spettrali da 511 a 585 nm²², anche se non è disponibile una grande casistica in letteratura, poiché si tratta di malattia rara. Vanno prescritti, in base alle necessità, per l'esterno e per l'interno, e in base al gradimento soggettivo²¹; nei bambini più piccoli vanno utilizzati in base all'entità delle reazioni e della contrazione delle palpebre alla luce.

Raccomandazioni

BPC

Per evitare abbagliamenti, si raccomanda l'adozione di misure preventive come la protezione da luci intense e una buona illuminazione della stanza con luce indiretta e diffusa. Si raccomanda inoltre di evitare la visione di schermi o video luminosi in assenza di luce ambientale, l'accostamento di fonti luminose agli occhi, riflessi anomali e lampade puntiformi vicino al libro, di utilizzare lampade schermate, di indossare occhiali da sole e un cappello con visiera.

BPC

L'utilizzo dei filtri spettrali è raccomandato per ridurre l'abbagliamento.

V/B

Gli studi presenti in letteratura mostrano un miglioramento della fotofobia e dell'abbagliamento con l'utilizzo delle misure preventive sopra descritte.

Quesito 14 Qual è l'efficacia degli approcci terapeutici disponibili per la correzione dei difetti refrattivi nell'aniridia?

I pazienti con aniridia in età pediatrica hanno spesso difetti refrattivi elevati, in particolare miopia elevata²³ fino al 64% dei casi⁸.

È raccomandata la correzione con occhiali o lenti a contatto (LAC) del difetto refrattivo preciso^{8,23}, misurato in cicloplegia con autorefrattometro, fisso o meglio portatile⁷: l'obiettivo della prescrizione è migliorare l'acuità visiva (BCVA), anche in presenza di una grave ipovisione, aumentando la percezione e limitando la disabilità visiva, se presente, entro il primo anno di vita.

Si potrebbe pensare che non serva la cicloplegia (con ciclopentolato 1 gtt ripetuto dopo 5 minuti e successiva refrazione dopo 30-45 minuti) per l'assenza o la riduzione dell'iride, ma persiste un certo grado di accomodazione. In particolare, nell'aniridia va eseguito con precisione il trattamento ottico della miopia elevata^{8,23}. L'ambliopia, se presente, va trattata con occlusione o penalizzazione: i bambini con anomalie strut-

turali asimmetriche hanno spesso un miglioramento dell'acuità visiva dopo una terapia antiambliopica^{5,24}.

Non vi è un accordo se le LAC siano da preferire per la correzione ottica dei difetti refrattivi, ma sono indicate per i difetti elevati o anisometrici (LAC in hydrogel), danno un migliore campo visivo e sono altamente raccomandate per l'afachia chirurgica (LAC di elastomero di silicone)⁷. Le LAC presentano vantaggi e sono raccomandabili a scopo morfo-funzionale cosmetico (LAC in hydrogel HEMA 38%) con colori atossici. Con queste LAC la formazione di una pupilla artificiale (5 mm) porta molti vantaggi: attenua la fotofobia, l'abbagliamento dall'alto e il nistagmo; protegge dagli UVA e dagli UVB; favorisce l'uso di ausili ingrandenti monoculari per lontano; migliora la visione, ma anche il comfort e la qualità di vita^{24,25}.

D'altra parte, gli svantaggi sono numerosi e sono costituiti da un rischio aumentato di infezione e di danno corneale in soggetti che possono avere la cheratopatia aniridica da alterata produzione di cellule staminali, la cui cornea può impiegare più tempo nel riparare infezioni o abrasioni.

Le LAC cosmetiche possono causare difficoltà con scarsa illuminazione o di notte, a causa della dimensione fissa della pupilla che non si può adattare al buio; richiedono cura e tempo da dedicare e, nei bambini piccoli, la gestione deve essere fatta dai genitori; necessitano di un monitoraggio clinico più frequente degli occhiali e non sono efficaci come gli occhiali nel correggere l'astigmatismo, in particolare se è elevato⁷.

Raccomandazioni

BPC

Si raccomanda la correzione del difetto refrattivo con occhiali o lenti a contatto (LAC) dopo esame in cicloplegia.

Le lenti a contatto vanno usate con prudenza nell'aniridia, quando sono alterati la lubrificazione e l'epitelio corneale.

Non vi è accordo in letteratura se le LAC siano da preferire per la correzione ottica dei difetti refrattivi. Le LAC sono indicate particolarmente nei difetti miopici elevati e nelle anisometropie. L'ambliopia, quando presente, va trattata con occlusione o penalizzazione.

V/B

Sono raccomandate le LAC al silicone nell'afachia chirurgica post intervento di cristallino.

V/B

L'uso delle LAC cosmetiche morfo-funzionali deve essere valutato caso per caso dopo un'attenta considerazione del rapporto beneficio-danno.

BPC

È consigliabile un controllo ogni 6 mesi. Se è presente ambliopia sono necessari controlli più frequenti. Se vi è una patologia della cornea, del cristallino o un glaucoma, si raccomandano controlli più frequenti, che dipendono dal singolo caso e dai problemi emergenti.

Quesito 15 Quale trattamento riabilitativo visivo è appropriato nel bambino con aniridia?

L'ipovisione in età pediatrica

L'ipovisione è la condizione in cui si trova l'individuo che, a causa di una malattia oculare o più di rado neurologica, ha perso l'autonomia visiva per quanto riguarda le proprie attività quotidiane. Nei bambini con aniridia, l'ipovisione può essere il risultato di uno o più fattori combinati insieme: ipoplasia foveale, ipoplasia del nervo ottico, nistagmo, ambliopia, cataratta, glaucoma e opacità corneali (cheratopatia aniridica)⁵.

Il ruolo della funzione visiva è fondamentale nello sviluppo dei sensi e della percezione, nell'apprendimento e nell'interpretazione del mondo circostante nel bambino. Infatti, l'80% delle informazioni che giungono dal mondo esterno arrivano attraverso l'apparato visivo.

L'ipovisione in età evolutiva ha un impatto significativo sullo sviluppo motorio, neurologico, cognitivo e relazionale del soggetto, limitando potenzialmente il range di esperienze e di informazioni a cui è esposto. L'associazione con altre disabilità, in particolare se interessano l'udito e lo sviluppo intellettuale, moltiplica gli effetti negativi, aggravando l'entità dell'handicap complessivo²⁶. L'ipovisione in età pediatrica è di difficile definizione, in quanto il sistema visivo è in fase di maturazione e, inoltre, la misurazione della funzione visiva nel bambino è complessa, in particolare nelle età più precoci e nel plurihandicap¹⁷.

La classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità dell'ipovisione o cecità⁴ definisce 6 categorie di gravità in base all'acuità visiva e al campo visivo. Si definisce ipovisione un'acuità visiva inferiore a 3/10 nell'occhio migliore e con la migliore correzione, oppure un campo visivo inferiore a 60°.

Diversa è, invece, la definizione di ipovisione o cecità in base alla legislazione italiana. Le categorie di cecità/ipovisione definite dalla legge 138/2001²⁷ sono 5; ai fini dei benefici di legge, sono riconosciuti solo gli ipovedenti gravi (decimisti o con residuo visivo non superiore a 1/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione, o il cui residuo perimetrico binoculare sia <30%), i ciechi parziali (ventesimisti o con residuo visivo non superiore a 1/20 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione, o il cui residuo perimetrico binoculare sia <10%) e i ciechi totali (totale mancanza della vista in entrambi gli occhi, mera percezione dell'ombra e della luce o del moto della mano in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore o il cui residuo perimetrico binoculare sia <3%).

Le definizioni dell'OMS e della legislazione italiana prendono comunque in considerazione solo due parametri, l'acuità visiva e il campo visivo, ma nella gestione dell'ipovisione del bambino vanno considerati anche altri aspetti che determinano la qualità della visione, cioè l'aggancio visivo, la fissazione, l'inseguimento, la percezione del contrasto e della profondità, l'abbinamento e l'adattamento alla luce, l'accomodazione¹².

La riabilitazione visiva

A differenza dei ciechi assoluti, gli ipovedenti possiedono un residuo visivo che può

e deve essere sfruttato al massimo; in particolare, nei soggetti in età evolutiva il processo di maturazione non è ancora completato e deve essere aiutato a svilupparsi^{7,26}. Possono essere impossibilitati a svolgere molte attività e avere difficoltà nei normali rapporti sociali, ma possono venire aiutati attraverso l'utilizzo di ausili (vedi paragrafo *Ausili*, in questa pagina) e mettendo in atto strategie di abilitazione.

Come la scelta della terapia consegue a una diagnosi corretta, così è essenziale partire da un *assessment* diagnostico funzionale oftalmologico e sistemico per arrivare a un approccio riabilitativo integrato multidisciplinare olistico del soggetto ipovedente. Le problematiche da gestire nel bambino ipovedente con aniridia sono numerose: l'abbagliamento, l'acuità visiva ridotta per lontano, l'acuità visiva ridotta per vicino a causa dell'ipoplasia della fovea, l'affaticabilità, gli spasmi accomodativi e la visione sfuocata, la difficoltà con i colori, le posture anomale del capo (compensatorie), la presenza di anomalie dei movimenti oculari (nistagmo) e l'assenza di stereopsi.

Un trattamento dei problemi associati nell'aniridia e un approccio riabilitativo della funzione visiva mirato alla qualità di vita del bambino ne influenzano positivamente l'apprendimento, la comunicazione e le attività della vita quotidiana, facilitando l'inserimento e la partecipazione comunitaria, lo sviluppo e il benessere globale^{7,12,16,26}.

Sono dunque raccomandabili metodiche riabilitative che includano la riduzione dell'abbagliamento, la correzione ottica (trattata nel *Quesito 14*, a pagina 67) e strategie ambientali facilitanti, come la disposizione razionale dell'ambiente, lo sfruttamento dei contrasti (per minimizzare la difficoltà di visione di stereopsi), l'utilizzo di una illuminazione adeguata e di scelte ergonomiche per la postura e per la presenza di nistagmo (banco inclinato, leggìo, sedia ergonomica), che possono fare sì che il bambino ipovedente si muova più autonomamente negli spazi domestici e scolastici.

Sono raccomandabili inoltre interventi educativi, di orientamento, di mobilità e di autonomia personale, o altre scelte specifiche per il soggetto. È inoltre consigliabile un approccio psicologico al bambino ipovedente con aniridia per un possibile ritardo di sviluppo e per disturbi comportamentali^{7,8}, per gli effetti psicologici dell'ipovisione sull'immagine di sé, sull'autostima, su eventuali problemi estetici relativi all'uso di ausili o altro e per problemi psichiatrici e di ritardo mentale (sindromi WAGR e di Gillespie)^{2,9}.

Il sostegno ai genitori è anche raccomandato a partire dalla diagnosi – che deve essere comunicata spiegando adeguatamente la condizione, le possibilità visive del bambino e le possibilità di trattamento e di riabilitazione – deve continuare attraverso il sostegno diretto alla famiglia o la formazione di gruppi di genitori⁷.

Lo schema di pratiche preferenziali per il trattamento riabilitativo può costituire la risposta alle necessità della maggior parte dei bambini con aniridia, ma non di tutti. Ciò significa che un trattamento riabilitativo deve essere personalizzato per il singolo soggetto. Può quindi essere necessario dare risposte diverse a bambini con necessità diverse.

Ausili

La riabilitazione visiva può essere attuata con ausili ottici/elettronici e non ottici, in base allo sviluppo cognitivo.

La scelta tra i numerosi ausili disponibili si basa sulla possibilità di rispondere in modo efficace e personalizzato ai bisogni del bambino in base all'età, allo sviluppo cognitivo, alle

abilità visive residue o potenziali^{7,10,12,21}. La prescrizione dell'ausilio deve avvenire dopo un accurato *assessment* diagnostico di patologia d'organo e di funzionalità visiva, dopo aver corretto il difetto refrattivo di base e dopo una fase di prova e di addestramento con l'ausilio proposto.

La modalità di erogazione avviene attraverso la prescrizione da parte del medico specialista oftalmologo del Servizio sanitario nazionale (SSN), l'autorizzazione dell'ASL di appartenenza, la fornitura e la visita di collaudo per verificarne l'idoneità e le modalità di utilizzo²⁸. Sono prescrivibili gli ausili previsti nel Decreto legge del 27 agosto 1999 di tipo ottico (lenti, lenti a contatto, ingrandenti per vicino e lontano, eccetera), di tipo elettronico/informatico e altri ausili (per esempio il leggio)²⁸. La legge elenca quali dispositivi protesici ottici ed elettronici sono erogabili dal SSN su prescrizione dello specialista oculista, che deve indicare la diagnosi, la tipologia del presidio con i relativi codici, la variabilità nel tempo, la durata di applicazione e il significato riabilitativo (vedi anche Appendice 1, a pagina 91).

Tabella 2. Tipi di ausili

Ausili ottici per lontano	LAC (per aniridia, afachia da cataratta), lenti spettrali filtranti protettive dalle radiazioni fototossiche o per abbagliamento, sistemi ingrandenti telescopici per lontano (galileiani, kepleriani), loupe monoculare, sistema con telecamera portatile e monitor portatile o visore LCD su occhiali o casco
Sistemi per vicino	Lenti d'ingrandimento, lenti aplanatiche, bifocali ingrandenti, telescopi galileiani e kepleriani, occhiali ingrandenti ipercorrettivi monoculari o binoculari (prismi), occhiali prismatici binoculari per miopi
Ausili tiflotecnici	Stampanti braille, sintetizzatore vocale, tavoletta per scrittura braille, display braille, macchina dattilo braille
Altri ausili	Banco inclinato, leggio, sedia ergonomica, sovrailluminazione
Ausili elettronici	Videoingranditore fisso, videoingranditore portatile, software ingrandente per PC, sistema di riconoscimento e lettura testi con scanner e software applicativo OCR-ICR

L'utilizzo del videoingranditore andrebbe introdotto in base alle abilità cognitive e oculo-prassiche del bambino, in particolare se sono presenti pluridisabilità o ritardo intellettivo. In alcuni casi può essere utilizzato in ambito riabilitativo come proposta di stimolazioni visive ingrandite. Prima di prescriverlo, è necessario un *assessment* del campo visivo, in quanto un campo visivo ristretto ne rende l'uso difficoltoso e faticoso^{7,21}.

Raccomandazioni

BPC

Nel bambino con aniridia si raccomanda di mettere in atto una strategia riabilitativa integrata finalizzata a facilitare lo sviluppo motorio, neurologico, cognitivo e relazionale del soggetto.

BPC

La strategia riabilitativa visiva deve includere la riduzione dell'abbagliamento, la correzione ottica e una disposizione dell'ambiente che preveda lo sfruttamento dei contrasti (per minimizzare la difficoltà di visione di stereopsi), l'utilizzo di una adeguata illuminazione e di scelte ergonomiche per la postura e per la presenza di nistagmo (banco inclinato, leggio, sedia ergonomica).

BPC

La riabilitazione visiva può essere attuata con ausili ottici/elettronici e non ottici. Per migliorare la visione per vicino, in presenza di ipoplasia maculare, è raccomandabile l'uso di sistemi ingrandenti per vicino, ottici ed elettronici, come videoingranditore fisso o portatile e computer con adattamenti come tastiera, software ingrandente, *screen reader*, sintesi vocale, audiolibri, *markers* tattili, di lettura e scrittura *braille*.

V/B

Per migliorare la visione per lontano si raccomanda l'uso di sistemi ottici ingrandenti per lontano.

BPC

Sono raccomandati interventi educativi, di orientamento, mobilità e autonomia personale, modellati sulle esigenze specifiche del soggetto.

BPC

Sono raccomandati una valutazione e un sostegno psicologico del bambino ipovedente con aniridia per le ricadute che può avere l'ipovisione sull'immagine di sé, sull'autostima e su eventuali problemi estetici relativi all'uso di ausili o altro.

BPC

Il sostegno ai genitori è raccomandato a partire dalla diagnosi di aniridia che deve essere comunicata offrendo informazioni adeguate sulla condizione, sulle possibilità visive del bambino, e sugli approcci terapeutico-riabilitativi appropriati.

BPC

Si raccomanda una valutazione del profilo cognitivo, comportamentale e neuropsicologico per i diversi quadri sindromici con aniridia (sindromi WAGR e di Gillespie).

Bibliografia

1. Alagaratnam J, Sharma TK et al. A survey of visual impairment in children attending the Royal Blind School, Edinburgh using the WHO childhood visual impairment database. *Eye* 2002;16(5):557-61.
2. Edén U, Beijar C et al. Aniridia among children and teenagers in Sweden and Norway. *Acta Ophthalmol* 2008;86(7):730-4.
3. Hatton DD, Schwietz E et al. Babies Count: the national registry for children with visual impairments, birth to 3 years. *J AAPOS* 2007;11(4):351-5.
4. World Health Organization. International classification of impairments, disabilities and handicaps. WHO, Geneva, 1980.
5. Mayer KL, Nordlund ML et al. Keratopathy in congenital aniridia. *Ocul Surf* 2003;1(2):74-9.
6. Schroeder HW, Orth U et al. Hereditary foveal hypoplasia - clinical differentiation. *Klin Monbl Augenheilkd* 2003;220(8):559-62.
7. Taylor D. Paediatric ophthalmology (3rd edition). Blackwell Science, London, 2005 (pp 57-76; 126-31; 244-65; 1098-102).
8. Valenzuela A, Cline RA. Ocular and nonocular findings in patients with aniridia. *Can J Ophthalmol* 2004;39(6):632-8.
9. Edén U, Iggman D et al. Epidemiology of aniridia in Sweden and Norway. *Acta Ophthalmol* 2008;86(7):727-9.
10. Pinello L, Mazzarolo M et al. Aniridia congenita: follow-up clinico ed esiti funzionali visivi. Abstract book 25° Congresso nazionale Società italiana di oftalmologia pediatrica, Ostuni, 12-14 giugno 2008.
11. Clifford-Donaldson CE, Haynes BM, Dobson V. Teller Acuity Card norms with and without use of a testing stage. *J AAPOS* 2006;10(6):547-51.
12. Hyvärinen L. Considerations in evaluation and treatment of the child with low vision. *Am J Occup Ther* 1995;49(9):891-7.
13. Rydberg A, Ericson B et al. Assessment of visual acuity in children aged 1 1/2-6 years, with normal and subnormal vision. *Strabismus* 1999;7(1):1-24.
14. Williams MA, Moutray TN, Jackson AJ. Uniformity of visual acuity measures in published studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(10):4321-7.
15. Holmström G, Eriksson U et al. Optical coherence tomography is helpful in the diagnosis of foveal hypoplasia. *Acta Ophthalmol* 2010;88(4):439-42.
16. Colenbrander A, Fletcher D. Ipo visione e riabilitazione visiva. Verduci Editore, Roma, 1994.
17. Battistin T, Lanners J et al. Visual assessment in multidisabled infants. International congress series 2005;1282:21-5.
18. Limoli PG, D'Amato L et al. Il corpo stampa quale standard internazionale per la valutazione della funzionalità visiva. In Argomenti di ipovisione. Fabiano Gruppo Editoriale, Canelli, 2000 (pp 163-71).
19. Martin EA. Oxford concise colour medical dictionary. Oxford University Press, 1998 (p. 507).
20. McMullan R. Environmental science in building (4th edition). Palgrave Macmillan, 1998.
21. Zingirian M, Gandolfo E. Ipo visione. Nuove frontiere dell'oftalmologia. Fabiano Gruppo Editoriale, Canelli, 2002.
22. Rosenblum YZ, Zak PP et al. Spectral filters in low-vision correction. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000;20(4):335-41.
23. Hewitt AW, Kearns LS et al. PAX6 mutations may be associated with high myopia. *Ophthalmic Genet* 2007;28(3):179-82.
24. Jurkus JM. Contact lenses for children. *Optom Clin* 1996;5(2):91-104.
25. Harnois C, Boisjoly HM, Jotterand V. Sporadic aniridia and Wilms' tumor: visual function evaluation of three cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;27(3):244-7.
26. Pinello L. Ipo visione in età pediatrica: mana-

gement clinico riabilitativo. Atti del 41° Simposio di strabologia, oftalmologia pediatrica, neuroftalmologia e ipovisione, Bolzano 12-13 ottobre 2007 (pp 25-8).

27. Legge 138/2001. Gazzetta Ufficiale 21/04/01 n. 93.

28. Decreto Ministeriale del Ministero della sani-

tà del 27/08/99 n. 332. Regolamento recante norme per le prestazioni di assistenza protesica erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale: modalità di erogazione e tariffe. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale 27/09/99 n. 227.

29. Legge 104/92. Gazzetta Ufficiale 17/02/92 n. 39.

L'integrazione scolastica del bambino con aniridia

A cura di **Luisa Pinello**

Quesiti e raccomandazioni

Quesito 16 Quali interventi sono appropriati per favorire l'integrazione scolastica del bambino con aniridia?

Inquadramento normativo

Con il termine integrazione scolastica si intende la partecipazione attiva dei ragazzi come parte integrante del contesto scolastico. L'integrazione scolastica ha come obiettivo lo sviluppo delle potenzialità della persona nell'apprendimento, nella comunicazione nelle relazioni e nella socializzazione.

Ogni stato ha una diversa legislazione relativa all'educazione scolastica dei soggetti con handicap visivo. La legislazione italiana¹⁻⁷ è molto innovativa, anche se in sede di applicazione si manifestano alcune criticità⁸, soprattutto per quanto riguarda la possibilità di richiedere i lettori a domicilio, più facile al Nord rispetto alle altre parti del paese. Le leggi in vigore favoriscono l'inserimento scolastico e il diritto all'educazione dei soggetti ipovedenti in scuole di ogni ordine e grado; esse si prefiggono di mettere in atto l'assistenza educativa, di realizzare un Piano educativo integrato (PEI), di valutare non solo i deficit e le difficoltà del bambino ma anche i limiti, le capacità, le risorse e le azioni necessarie per raggiungere obiettivi educativi adeguati per il caso, con il coinvolgimento di più figure professionali che devono collaborare tra loro attraverso una valutazione periodica del piano assistenziale integrato.

La legge 104/92² garantisce l'inserimento dell'alunno con handicap dall'asilo nido all'università. In particolare, l'art. 12 recita: "Al bambino da 0 a 3 anni handicappato è garantito l'inserimento negli asili nido" (comma 1) e "È garantito il diritto all'educazione e all'istruzione della persona handicappata nelle sezioni della scuola materna, nelle classi comuni delle istituzioni scolastiche di ogni ordine e grado e nelle istituzioni universitarie" (comma 2).

La legge tutela il soggetto con aniridia – in cui è spesso presente una disabilità visiva o ipovisione⁹⁻¹³ – in ambito scolastico, attraverso l'individuazione dei servizi, delle soluzioni organizzative e dei supporti più idonei, tra i quali:

- nuove tecnologie per il raggiungimento del più elevato grado di autonomia possibile
- trascrizione di testi in *braille*, a caratteri ingranditi, ausili ingrandenti, sintesi vocale, barrabaille, ausili informatici, eccetera.

Inoltre, la legge prevede diversi seguenti strumenti per l'integrazione scolastica. La diagnosi funzionale (DF) deve essere formulata da un gruppo di specialisti della ASL, in collaborazione con i servizi scolastici e territoriali, per poi effettuare la stesura del PEI.

L'insegnante di sostegno è una figura che viene richiesta ai fini scolastici attraverso la certificazione dell'handicap sensoriale^{1,2,14} da parte dei servizi territoriali di neuropsichiatria, con l'acquisizione della documentazione risultante dalla diagnosi funzionale e mediante la stesura di un profilo dinamico funzionale (PDF), evidenziando non solo le difficoltà di apprendimento ma anche le possibilità di recupero ai fini della formulazione di un PEI.

Il lettore/lettrice/istruttore della tecnologia informatica a domicilio viene fornito dall'amministrazione provinciale, direttamente o attraverso l'Unione italiana ciechi e ipovedenti (UICI) se esistono accordi regolamentati o convenzioni, su richiesta della famiglia del bambino ipovedente con la presentazione di una documentazione/certificazione dell'oculista relativa alla disabilità visiva⁸.

L'inclusione dei cittadini portatori di deficit nel tessuto sociale costituisce da tempo un traguardo irrinunciabile per gli organismi che, a vario titolo, intervengono nell'ambito della disabilità.

I Centri di riabilitazione per l'ipovisione³ e le associazioni di utenza che si propongono di curare gli interessi dei soggetti ipovedenti e ciechi hanno attivato servizi e consulenze a supporto della scuola e della famiglia. La maggior parte dell'attività a sostegno dell'integrazione scolastica è svolta dall'UICI, tramite le sezioni presenti in tutte le città capoluogo di provincia, attraverso il rapporto con le istituzioni, la promozione e la realizzazione di iniziative e accordi volti al superamento delle barriere conseguenti alla minorazione visiva in ambito scolastico e la fornitura di materiale didattico specifico per l'integrazione.

Interventi e figure di riferimento per l'integrazione scolastica

L'integrazione scolastica dei bambini con deficit sensoriale visivo da aniridia è attuata attraverso specifiche azioni basate sulle indicazioni oftalmologiche, psicologiche e tiflopedagogiche relative alle problematiche del bambino, per sostenerne il successo formativo nella prospettiva di un suo inserimento come cittadino attivo nella società¹⁵⁻¹⁹.

L'oftalmologo fornisce un contributo alla scuola e alle strutture educative nella stesura del percorso formativo del soggetto con minorazione visiva, specificando le strategie, la metodologia, i materiali e gli ausili specifici più adeguati per la conduzione delle attività didattiche^{12,15,20-22}. Tutto questo prevede momenti sistematici di confronto e verifica con le figure educative, nonché osservazioni dirette sul caso e, laddove se ne riscontri la necessità e la disponibilità, momenti di scambio con operatori del settore e specialisti del territorio per avere un quadro più dettagliato e completo della situazione. Nell'ambito di un gruppo multidisciplinare, l'oftalmologo può fornire le opportunità di addestramento, di indicazione e di rinforzo per gli ausili^{15-17,19}, coopera con i tiflopedagogisti, gli educatori, gli insegnanti di sostegno e i lettori per la valutazione dei prerequisiti per la lettura in nero o per la lettura e scrittura *braille* e per lo sviluppo di strategie di acquisizione di mobilità e orientamento all'esterno. In particolare, sono altamente raccomandabili ai fini educativi^{10-13,15,20,22-24}:

- filtri per il sole per limitare la fotofobia, l'abbagliamento e il danno fototossico da UV

- sistemi ingrandenti ottici per vicino, dove la visione può essere ulteriormente ridotta per la presenza di ipoplasia foveale/maculare
- sistemi ottici ingrandenti per lontano
- videoingranditore (fisso e portatile) a domicilio e a scuola
- opportune condizioni ambientali, come l'illuminazione, per evitare riflessi anomali
- audiolibri, *markers* tattili
- attività integrative speciali di lettura e scrittura *braille*
- computer con adattamenti (tastiera, software ingrandente, *screen reader*, sintesi vocale)
- controllo dell'abbigliamento
- ingrandimento dei caratteri corpo stampa (cp) ad almeno 14 cp.

L'utilizzo del sistema di lettura e scrittura *braille* è altamente raccomandabile quando l'acuità visiva per vicino, nonostante gli ausili ingrandenti, richiede ingrandimenti troppo elevati da riuscire faticosi e da non consentire una lettura autonoma e prolungata e con una sufficiente comprensione del testo. In questi casi è determinante la capacità di persuasione dell'oftalmologo nel far capire ai genitori che l'uso del *braille* non significa la presenza di cecità assoluta.

La richiesta di assistenza scolastica domiciliare (lettore/lettrice) è altamente raccomandabile, attraverso la sezione provinciale dell'UICI mediante la certificazione dell'oftalmologo che documenta la disabilità visiva del bambino a partire dalla scuola materna. Durante l'attività scolastica va tenuto conto dell'acuità visiva ridotta per lontano: per un bambino è importante essere seduto in prima fila, utilizzare una lavagna con scritte a forte contrasto e priva di riflessi anomali, con finestre schermate e luci indirette^{12,22,25,26}.

Per la ridotta acuità visiva per vicino sono indicati strumenti di supporto per l'organizzazione scolastica^{20,22}:

- quaderni a rigature e quadrettature diversificate per ipovisione
- pennarello a punta fine-media-grossa o matita a punta grossa
- libri con caratteri di stampa e immagini ingrandite e righe ben spaziate (fornibili da centri specializzati su indicazione del cp adeguato al bambino)
- fotocopie ingrandite
- evidenziatori
- fogli senza riflessi anomali con colore delle lettere a forte contrasto (scritte nere su bianco).

Nei bambini con aniridia che presentano ipovisione sono spesso presenti affaticabilità e spasmi accomodativi o visione sfuocata, che richiedono pause visive e sistemi ergonomici per migliorare la postura alterata da posizioni anomale del capo compensatorie per la presenza di nistagmo e l'assenza di stereopsi per l'ipovisione. La disposizione razionale dell'ambiente scolastico, lo sfruttamento dei contrasti e l'utilizzo di un'adeguata illuminazione può fare in modo che il soggetto ipovedente si muova più autonomamente negli spazi domestici e scolastici.

Sono raccomandabili l'aggiornamento e la formazione degli insegnanti, degli insegnanti di sostegno e dei lettori, con particolare attenzione al trasferimento di tecniche e metodologie specifiche²⁷, evitando di delegare esclusivamente agli insegnanti di sostegno l'impegno

educativo e formativo del bambino. La formazione degli insegnanti di sostegno e dei lettori sui procedimenti metodologico-didattici, sulle tecniche e sui materiali speciali è essenziale per favorire il processo di formazione del bambino ipovedente con aniridia⁸.

Il ruolo dell'insegnante di sostegno viene definito da una Circolare del Ministero della pubblica istruzione²⁸, che li descrive come figure con competenze specifiche che supportano l'integrazione scolastica.

Sostegno, informazione e formazione dei genitori e indicazioni sulle scelte di formazione scolastica.

La maggioranza dei genitori subisce un trauma profondo al momento della comunicazione della diagnosi della minorazione del figlio e ha bisogno di essere informata per impostare il processo formativo del bambino in modo corretto per il suo apprendimento e sviluppo^{12,27,29}.

È raccomandabile supportare i genitori, a partire dalla comunicazione della diagnosi^{12,29} fino alle scelte scolastiche per il bambino⁸. Gli interventi raccomandati per l'integrazione scolastica hanno l'obiettivo di promuovere l'uso della visione residua, l'utilizzo di tecniche compensatorie e l'implementazione di adattamenti di tipo pratico e ambientali al fine di favorire lo sviluppo del bambino. L'approccio riabilitativo a sostegno dell'integrazione scolastica è mirato alla qualità di vita del bambino influenza^{16,25}:

- l'apprendimento
- la comunicazione
- le attività quotidiane
- l'acquisizione di mobilità e orientamento all'esterno
- l'inserimento e la partecipazione comunitaria scolastica
- lo sviluppo e il benessere emotivo-relazionale.

Una legge³ definisce le disposizioni per la prevenzione della cecità e per la riabilitazione visiva, l'integrazione sociale e lavorativa dei ciechi pluriminorati, dando incarico alle regioni di attivare centri specializzati a tale scopo.

L'oftalmologo deve fornire le raccomandazioni per la riabilitazione visiva e la prescrizione degli ausili come parte integrante della cura del paziente³⁰ e le indicazioni sulle possibili strategie riabilitative da utilizzare, in ambito scolastico, nel bambino affetto da aniridia con importante perdita della funzione visiva o ipovisione^{31,32}.

Lo schema di pratiche preferenziali per l'integrazione scolastica può costituire la risposta alle necessità della maggior parte dei bambini con aniridia, ma non di tutti. Ciò significa che un piano che favorisca l'integrazione scolastica deve essere multidisciplinare e specifico per il singolo soggetto. Può quindi essere necessario dare risposte diverse a bambini con necessità diverse e possono essere indicate variazioni che tengano conto di particolari circostanze individuali del bambino con aniridia e conseguente ipovisione.

Raccomandazioni

BPC

Si raccomanda di elaborare un piano che favorisca l'integrazione scolastica dei bambini con deficit sensoriale visivo da aniridia, sulla base delle indicazioni di un team multidisciplinare e multiprofessionale che includa l'oftalmologo, il tiflopedagogo e lo psicologo insieme alle figure scolastiche di riferimento, cioè gli educatori, l'insegnante di sostegno e il lettore o la lettrice.

BPC

Il team multidisciplinare e multiprofessionale deve offrire informazioni ai genitori dei bambini con deficit sensoriale visivo da aniridia affinché possano collaborare all'impostazione corretta del percorso formativo dei figli. I genitori devono ricevere informazioni e supporto dalla comunicazione della diagnosi alle scelte scolastiche del figlio.

BPC

Si raccomandano adeguati programmi di formazione e aggiornamento continuo per le figure educative coinvolte – gli insegnanti, gli insegnanti di sostegno e i lettori/lettrici – sui procedimenti metodologici-didattici, sulle tecniche e sui materiali speciali.

BPC

È raccomandata la richiesta di assistenza scolastica domiciliare (da parte del lettore/lettrice) a partire dalla scuola dell'infanzia.

Bibliografia

1. Legge 517/77. Insegnante di sostegno. *Gazzetta Ufficiale* 18/08/77 n. 224 (art. 2,7).
2. Legge 104/92. Legge quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate. *Gazzetta Ufficiale* 17/02/92 n. 39 (art. 12-16).
3. Legge 284/97. Disposizioni per la prevenzione della cecità e per la riabilitazione visiva e l'integrazione sociale e lavorativa dei ciechi pluriminorati. *Gazzetta Ufficiale* 04/09/97 n. 206.
4. Legge 4/2004. Accesso dei disabili agli strumenti informatici. *Gazzetta Ufficiale* 17/01/04 n. 13.
5. Ordinanza Ministeriale 80/95. Norme per lo svolgimento degli scrutini e degli esami nelle scuole statali e non statali di istruzione elementare, media e secondaria superiore (Anno scolastico 1994/1995).
6. Ordinanza Ministeriale 330/97. Norme per lo svolgimento degli scrutini ed esami nelle scuole statali e non statali d'istruzione elementare, media e secondaria superiore. Anno scolastico 1996/9 (art. 3,4,8).
7. Ordinanza Ministeriale 128/99. Esami scolastici (art. 4).
8. Tioli E. Forme di riabilitazione ed educazione dei ciechi in Italia. *Oftalmologia sociale* 2006;4:19-22.
9. Harnois C, Boisjoly HM, Jotterand V. Sporadic aniridia and Wilms' tumor: visual function evaluation of three cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227(3):244-7.
10. Lee H, Meyers K et al. Complications and visual prognosis in children with aniridia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010;47(4):205-10.
11. Pinello L, Mazzarolo M et al. Aniridia congenita: follow-up clinico ed esiti funzionali visivi. Abstract book 25° Congresso nazionale Società italiana di oftalmologia pediatrica, Ostuni, 12-14 giugno 2008.

12. Taylor D. Paediatric ophthalmology (3rd edition). Blackwell Science, London, 2005 (pp 57-76; 126-31; 244-65; 1098-102).
13. Valenzuela A, Cline RA. Ocular and nonocular findings in patients with aniridia. *Can J Ophthalmol* 2004;39(6):632-8.
14. Bisante E, Cordedda A. Il diritto all'integrazione scolastica dell'alunno con disabilità visiva. *Oftalmologia Sociale* 2008;4;34-40.
15. Castagni N. Handicap e computer. Per l'inserimento dei disabili nella scuola di tutti. Franco Angeli, Milano, 1998.
16. Colenbrander A, Fletcher D. Ipo-visione e riabilitazione visiva. Verduci Editore, Roma, 1994.
17. Corn AL, Koenig AJ. Foundations of low vision: clinical and functional perspectives. AFB Press Editor, New York, 1996.
18. Corn AL. Living and learning with low vision. *Proceeding Euro-sight 2002 Low vision conference*, Stresa, 9-10 marzo 2002.
19. Gatto F. Aspetti psicopedagogici e didattici della minorazione visiva. In: *Tiflogia per l'integrazione* (3/1997). Unione Italiana Ciechi, Roma, 1997.
20. Limoli PG, D'Amato L et al. Il corpo stampa quale standard internazionale per la valutazione della funzionalità visiva. In *Argomenti di ipovisione*. Fabiano Gruppo Editoriale, Canelli, 2000 (pp 163-71).
21. Rosenblum YZ, Zak PP et al. Spectral filters in low-vision correction. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000;20(4):335-41.
22. Zingirian M, Gandolfo E. Ipo-visione. Nuove frontiere dell'oftalmologia. Fabiano Gruppo Editoriale, Canelli, 2002.
23. Pinello L. Ipo-visione in età pediatrica: management clinico riabilitativo. *Atti del 41° Simposio di strabologia, oftalmologia pediatrica, neuroftalmologia e ipovisione*, Bolzano 12-13 ottobre 2007 (pp 25-8).
24. Jurkus JM. Contact lenses for children. *Optom Clin* 1996;5(2):91-104.
25. Hyvärinen L. Considerations in evaluation and treatment of the child with low vision. *Am J Occup Ther* 1995;49(9):891-7.
26. McMullan R. *Environmental science in building* (4th edition). Palgrave Macmillan, 1998.
27. Lennon J, Harper R et al. Usefulness of post-assessment reports in a paediatric low vision clinic: a questionnaire survey of parents and education professionals. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008;28(3):247-52.
28. Circolare del Ministero della Pubblica istruzione del 28/07/79 n. 199. Forme particolari di sostegno a favore degli alunni portatori di handicap.
29. Rahi JS, Manaras I et al. Health services experiences of parents of recently diagnosed visually impaired children. *Br J Ophthalmol* 2005;89(2):213-8.
30. Decreto Ministeriale del Ministero della sanità del 27/08/99 n. 332. Regolamento recante norme per le prestazioni di assistenza protesica erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale: modalità di erogazione e tariffe. *Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale* 27/09/99 n. 227.
31. World Health Organization. *International classification of impairments, disabilities and handicaps*. WHO, Geneve, 1980.
32. World Health Organization. *Management of low vision in children*, Bangkok, 23-24 July 1992 (Publication 93.27). WHO, Geneve, 1993.

Patologie associate ad aniridia con particolare riferimento all'oncologia

A cura di **Alessandro Jenkner**

Quesiti e raccomandazioni

Quesito 17 Nell'ambito della sindrome WAGR, quali indagini strumentali si raccomanda di eseguire e con quale frequenza per diagnosticare il più precocemente possibile il tumore di Wilms (nefroblastoma)?

L'aniridia¹ può costituire un'anomalia oculare isolata – ereditaria con modalità autosomica dominante nel 70% e sporadica nel 30% dei casi² – senza altre patologie associate, oppure far parte della sindrome WAGR, caratterizzata dalla presenza di tumore di Wilms (WT, o nefroblastoma), aniridia, malformazioni genito-urinarie e ritardo mentale³.

Nella forma isolata è presente una mutazione o delezione del gene *PAX6*, mentre nella forma sindromica si osserva una delezione più ampia a livello di 11p13, che coinvolge oltre al *PAX6* anche il gene *WT1*. Il 40-70% dei soggetti affetti da delezione congiunta di *PAX6* e *WT1* sviluppa un WT (o nefroblastoma) nei primi anni di vita, mentre i pazienti affetti da aniridia sporadica (cioè un difetto di *PAX6* con *WT1* normale) non presentano questo rischio^{4,5}. Il rischio è invece maggiore nei bambini che presentano delezioni submicroscopiche di *WT1*⁶.

Il WT, una neoplasia embrionale del rene, rappresenta il più frequente tumore renale nei bambini⁷, costituendo il 7% di tutte le neoplasie pediatriche, con un'incidenza di 8,2 casi per milione di soggetti di età inferiore ai 15 anni; la maggioranza dei casi di WT presenta lesioni solitarie uniche monolaterali, il 12% circa sviluppa un tumore multifocale unilaterale e il 7% circa presenta un coinvolgimento bilaterale⁸. L'età mediana alla diagnosi è di 42-47 mesi nei casi unilaterali e di 30-33 mesi nelle forme bilaterali⁹. I soggetti affetti da sindrome WAGR presentano un'età di insorgenza ancora più precoce (mediana di 22 mesi) e una maggiore incidenza (17%) di forme bilaterali¹⁰: raramente, il WT in sindrome WAGR può anche presentarsi più tardivamente¹¹. Un modello di sviluppo del WT postula la sua origine in una mutazione genetica che predisponga allo sviluppo di residui nefrogenici, foci benigni di cellule embrionali renali che persistono nel periodo postnatale. Questi residui nefrogenici, se non regrediscono nel primo anno di vita, possono andare incontro a un successivo evento genetico dando origine ad un nefroblastoma¹².

Il riconoscimento di anomalie congenite che predispongono allo sviluppo di patologie neoplastiche ha consentito l'implementazione di programmi di screening¹³. Di conseguenza, da oltre un decennio viene praticata una sorveglianza clinica e strumentale per WT in soggetti affetti da aniridia, pur in assenza di elementi riguardo la sua efficacia e il rapporto rischio/beneficio¹⁴.

In letteratura sono riportati 3 studi retrospettivi sulla sorveglianza per il nefroblastoma in soggetti a rischio. In uno solo di questi studi si rileva una differenza nella distribuzione per stadi tra la popolazione sottoposta a screening e quella con malattia diagnosticata clinicamente, nell'ambito della sindrome di Beckwith-Wiedemann¹⁵; 3/15 soggetti in questo studio risultano falsi positivi dopo ulteriori indagini radiologiche e interventi chirurgici.

Il secondo lavoro analizza la casistica di 3 studi consecutivi del National Wilms Tumor Study (NWTs) statunitense (per un totale di 3.675 pazienti), identificando un modesto vantaggio per la popolazione sottoposta a screening (maggior numero di stadi I) per quanto riguarda i pazienti affetti da aniridia¹⁶.

Un'analisi di tutti i pazienti registrati al National Children Cancer Registry britannico dal 1971 al 1991 (1.622 pazienti) non rileva invece alcuna differenza nella distribuzione per stadio o nella sopravvivenza tra i soggetti non sottoposti a screening, quelli risultati positivi o negativi allo screening¹⁷.

Una recente revisione della letteratura ha infine concluso che non ci sono prove che lo screening riduca la mortalità per WT nei soggetti a rischio e che è improbabile che possano essere realizzati nel prossimo futuro studi prospettici sull'efficacia della sorveglianza, suggerendo quindi un approccio del tutto pragmatico¹⁸, con controlli oncologici periodici che:

- devono essere offerti solo ai soggetti affetti da patologie associate con un rischio di sviluppare WT superiore al 5%, come la WAGR
- devono iniziare dopo l'effettuazione di una consulenza genetica
- sono costituiti da ecografie renali periodiche ogni 3-4 mesi, a partire dal momento della diagnosi di patologia a rischio;
- devono proseguire fino all'età di 5 anni
- possono essere eseguiti presso un centro periferico, ma sempre da un ecografista con esperienza pediatrica
- devono prevedere l'invio di eventuali casi sospetti presso un centro specialistico onco-ematologico pediatrico.

È invece necessario mantenere sotto controllo indefinitamente la funzione renale, per la comparsa di una insufficienza renale cronica in età giovanile nel 38% dei soggetti affetti da sindrome WAGR¹⁹; la percentuale sale al 90% nei casi con tumore renale bilaterale²⁰.

I pazienti affetti da sindrome WAGR devono inoltre essere seguiti dai relativi specialisti per le patologie extrarenali associate.

L'approccio al bambino con sospetto clinico di WT richiede conferma mediante l'impiego della diagnostica per immagini. L'ecografia addominale costituisce lo studio di prima scelta, consentendo un'ampia panoramica della cavità addominale.

Successivamente, per la miglior tipizzazione radiologica di un espanso renale documentato all'ecografia, dovrà essere eseguita deve essere eseguita la tomografia computerizzata (TC) dell'addome con mezzo di contrasto o la risonanza magnetica nucleare (RMN) dell'addome. La RMN può consentire di distinguere il WT dai residui nefrogenici, anche se la diagnosi definitiva richiede l'esame istologico²¹. La tomografia a emissione di positroni (PET) non fa parte della routine diagnostica iniziale nel nefroblastoma, anche se la maggioranza di questi tumori può essere evidenziata con questa metodica²².

La diagnosi differenziale deve prendere in considerazione altre neoplasie primitive

renali, peraltro non più frequenti tra i pazienti sindromici rispetto alla popolazione generale; patologie non neoplastiche che possono essere confuse con il WT sono i residui nefrogenici, la malattia policistica del rene, l'idronefrosi, l'ascesso e l'emorragia renale.

Il neuroblastoma, un tumore embrionale della ghiandola surrenale, può essere confuso clinicamente e radiologicamente con il nefroblastoma; in questo caso il dosaggio delle catecolamine urinarie, che risulteranno aumentate in caso di neuroblastoma, permette di distinguere le patologie.

Raccomandazione

IV/B

Lo screening per il tumore di Wilms nei soggetti affetti da sindrome WAGR deve prevedere, oltre all'esame clinico, un'ecografia renale a cadenza trimestrale dalla diagnosi dell'aniridia fino all'età di 5 anni.

Quesito 18 Come si raccomanda di trattare il tumore di Wilms in soggetti con sindrome WAGR?

Il nefroblastoma rappresenta il paradigma del successo dell'approccio multidisciplinare applicato all'oncologia pediatrica, tanto che da anni la percentuale dei pazienti guariti dalla malattia si è attestata intorno al 90% nei casi localizzati e al 70% in quelli metastatici^{21,23-25}.

L'approccio diagnostico e quello terapeutico sono assolutamente standardizzati da molto tempo (in pratica dagli albori dei gruppi cooperativi internazionali), pur con differenze sostanziali tra i protocolli del Children's Oncology Group (COG) e quelli della Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP). Anche la stadiazione nei due protocolli non è direttamente confrontabile, venendo eseguita in momenti diversi (all'esordio oppure dopo chemioterapia neoadiuvante); in generale le definizioni di stadio sono le seguenti: tumore limitato al rene e completamente escisso (stadio I); tumore esteso oltre i limiti del rene ma completamente escisso (stadio II); escissione incompleta (con residuo macro- o microscopico), rottura tumorale, interessamento linfonodale regionale oppure trombo neoplastico (stadio III); metastasi ematogene (polmone, fegato, osso, cervello) oppure linfonodali a distanza (stadio IV); tumore renale bilaterale alla diagnosi (stadio V).

La chirurgia e la chemioterapia rivestono un ruolo fondamentale nel trattamento del WT, mentre la radioterapia viene impiegata solo in casi selezionati²⁶⁻²⁸.

Poiché il nefroblastoma può metastatizzare ai polmoni, la radiografia del torace e/o la TC devono necessariamente fare parte del bilancio iniziale di malattia, anche se non è ancora noto il significato prognostico di eventuali micrometastasi visibili in TC ma non apprezzabili per mezzo della radiologia convenzionale²⁹⁻³¹.

La chirurgia consiste nella nefrectomia, che viene abitualmente eseguita all'esordio (protocolli COG) oppure dopo 4 settimane di chemioterapia citoreduttiva (protocolli

SIOP). Nel caso di interessamento bilaterale trova indicazione la *nephron-sparing surgery* (tumorectomia o eminefrectomia)^{32,33}. Infatti, dato il rischio di comparsa di un successivo WT (metacrono) nel rene controlaterale nei pazienti con WAGR, protocolli come quello della SIOP (SIOP 2001) o della Associazione italiana di oncologia pediatrica (AIEOP-TW 2003) sono a favore dell'impiego – laddove tecnicamente fattibile – della nefrectomia parziale rispetto alla nefrectomia radicale in pazienti sindromici che sviluppino un WT monolaterale e non solo bilaterale sincro³⁴. Poiché l'utilizzo della chemioterapia preoperatoria nelle forme bilaterali riduce il volume tumorale e sembra aumentare le possibilità di conservare un maggior volume di parenchima renale funzionante, nei casi con sindrome WAGR è sempre preferibile iniziare l'approccio terapeutico con una chemioterapia preoperatoria seguita dalla chirurgia (conservativa se possibile). Per le difficoltà gestionali e della chirurgia conservativa, è molto importante raccomandare che i pazienti con WT insorto in WAGR siano indirizzati e seguiti in centri che hanno una consistente esperienza medica e chirurgica nel trattamento delle neoplasie renali pediatriche.

La chemioterapia prevede l'impiego della vincristina e dell'actinomomicina per gli stadi I e II a istologia favorevole (caratterizzata da assenza di anaplasia e di blastema dopo la chemioterapia preoperatoria), con l'aggiunta della doxorubicina negli stadi III e IV a istologia favorevole. L'impiego della radioterapia è limitato allo stadio III (sul fianco o sull'addome in rapporto al livello di estensione intraddominale della neoplasia) e allo stadio IV sui campi polmonari qualora non vi sia stata la remissione completa delle metastasi polmonari dopo una prima fase di chemioterapia (della durata di 6-9 settimane), o in caso di presenza di metastasi in altre sedi diverse dal polmone, comunque rare nel WT. Il trattamento per le forme a istologia sfavorevole (anaplastiche o con persistenza di blastema all'esame istologico dopo la chemioterapia preoperatoria) include vincristina, actinomomicina, doxorubicina, ciclofosfamide, etoposide e carboplatino. La terapia per i tumori di Wilms a istologia favorevole può abitualmente essere somministrata in regime di *day hospital*, mentre la terapia per le forme ad alto rischio è più intensiva e viene somministrata in regime di ricovero.

Dopo la nefrectomia, i pazienti affetti da malattia avanzata (stadi III e IV) ricevono anche radioterapia sul letto tumorale ed eventualmente anche sulle metastasi polmonari.

Il nefroblastoma che insorge in sindrome WAGR presenta alcune caratteristiche peculiari, tra le quali un'età più precoce di comparsa, una maggiore incidenza di malattia bilaterale, la frequente presenza di residui nefrogenici intralobar e una istologia invariabilmente favorevole¹⁰. I soggetti affetti da sindrome WAGR rispondono bene al trattamento e presentano una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di Wilms sovrapponibile a quella dei pazienti non sindromici¹⁰. L'aspettativa di vita peggiora successivamente per la comparsa di una insufficienza renale cronica in età giovanile nel 38% dei soggetti¹⁹; la percentuale di insufficienza renale sale al 90% nei casi di WAGR con tumore bilaterale²⁰. Si stima che, a 27 anni dalla diagnosi di nefroblastoma, la sopravvivenza dei pazienti affetti da WAGR sia non superiore al 48%, rispetto all'86% nei pazienti sopravvissuti a tumore di Wilms sporadico^{10,19,20}. Approssimativamente il 5-10% dei pazienti affetti da nefroblastoma presenta un tumore bilaterale o multifocale; anche se la prevalenza di forme bilaterali è maggiore nei soggetti affetti da forme genetiche¹⁰, l'85% dei soggetti con sindrome WAGR sviluppa comunque solo un WT unilaterale³⁵.

Raccomandazione

I/A

Il tumore di Wilms insorto in soggetti affetti da sindrome WAGR deve essere trattato in accordo con i protocolli correnti nazionali o internazionali per il tumore di Wilms. È importante che pazienti con WT insorto in sindrome WAGR siano indirizzati e seguiti in centri con una consolidata esperienza nella gestione medica e chirurgica del tumore di Wilms pediatrico.

Bibliografia

- Hingorani M, Moore A. Aniridia. In: Pagon RA, Bird TD et al (eds). GeneReviews [Internet]. University of Washington, Seattle, 1993- (aggiornato il 12-08-2008).
- Netland PA, Scott ML et al. Ocular and systemic findings in a survey of aniridia subjects. *J AAPOS* 2011;15:562-6.
- Fischbach BV, Trout KL et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005;116:984-8.
- Grønskov K, Olsen JH et al. Population-based risk estimates of Wilms tumor in sporadic aniridia. A comprehensive mutation screening procedure of PAX6 identifies 80% of mutations in aniridia. *Hum Genet* 2001;109:11-8.
- Muto R, Yamamori S et al. Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms tumor in aniridia patients. *Am J Med Genet* 2002;108: 285-9.
- van Heyningen V, Hoovers JM et al. Raised risk of Wilms tumour in patients with aniridia and submicroscopic WT1 deletion. *J Med Genet* 2007;44:787-90.
- Miller RW, Young JLJ, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995;75:395-405.
- Pastore G, Znaor A et al. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eu J of Cancer* 2006;42:2103-14.
- Breslow N, Olshan A et al. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:172-81.
- Breslow NE, Norris R et al. Characteristics and outcomes of children with the Wilms tumor-aniridia syndrome: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4579-85.
- Royer-Pokora B, Beier M et al. Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. *Am J Med Genet* 2004;127A:249-57.
- Dome JS, Coppes MJ. Recent advances in Wilms tumor genetics. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:5-11.
- Clericuzio CL. Recognition and management of childhood cancer syndromes: a systems approach. *Am J Med Genet* 1999;89:81-90.
- Beckwith JB. Children at increased risk for Wilms tumor: monitoring issues. *J Pediatr* 1998;132:377-9.
- Choyke PL, Siegel MJ et al. Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:196-200.
- Green DM, Breslow NE et al. Screening of children with hemihypertrophy, aniridia and Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:188-92.
- Craft AW, Parker L et al. Screening for Wilms tumour in patients with aniridia, Beckwith syn-

- drome or hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:231-4.
18. Scott RH, Walker L et al. Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child* 2006;91:995-9.
19. Breslow NE, Takashima JR et al. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. *Cancer Res* 2000;60:4030-2.
20. Breslow NE, Collins AJ et al. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol* 2005;174: 1972-5.
21. Dome JS, Huff V. Wilms tumor overview. In: Pagon RA, Bird TD et al (eds). *GeneReviews* [Internet]. University of Washington, Seattle, 1993-. (19-12-2003; aggiornato il 14-06-2011).
22. Moinul Hossain AK, Shulkin BL et al. FDG positron emission tomography/computed tomography studies of Wilms' tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1300-8.
23. Pritchard-Jones K. Controversies and advances in the management of Wilms tumour. *Arch Dis Child* 2002;87:241-4.
24. Spreafico F, Bellani FF. Wilms' tumor: past, present and (possibly) future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:249-58.
25. Jenkner A, Diomedi Camassei F et al. 111 renal neoplasms of childhood: a clinicopathologic study. *J Pediatr Surg* 2001;36:1522-7.
26. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 2005;10:815-26.
27. Wu HY, Snyder HM, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. *Curr Opin Urol* 2005;15:273-6.
28. Nakamura L, Ritchey M. Current management of Wilms' tumor. *Curr Urol Rep* 2010;11:58-65.
29. Meisel JA, Guthrie KA et al. Significance and management of computed tomography detected pulmonary nodules: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:579-85.
30. Grundy PE, Green DM et al. Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and Not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and -5: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:631-5.
31. Smets AM, van Tinteren H et al. The contribution of chest CT-scan at diagnosis in children with unilateral Wilms' tumour. Results of the SIOF 2001 study. *Eur J Cancer* 2012;48:1060-5.
32. Ritchey ML. Renal sparing surgery for Wilms tumor. *J Urol* 2005;174:1172-3.
33. Ritchey ML. Nephron sparing surgery for Wilms tumor. Where is the future? *J Urol* 2011;186:1179-80.
34. Indolfi P, Jenkner A et al. Synchronous bilateral Wilms tumor: A report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Cancer* 2013 Jan 10. doi: 10.1002/cncr.27897 (in pubblicazione).
35. Huff V. Wilms tumor genetics. *Am J Med Genet* 1998;79:260-7.

L'informazione e la modalità di assistenza al paziente e ai familiari

A cura di **Barbara Poli, Corrado Teofili**

Quesiti e raccomandazioni per l'informazione

Quesito 19 Quali sono i contenuti informativi, le modalità e i tempi della comunicazione con i soggetti affetti da aniridia e con i familiari per favorire scelte consapevoli sull'assistenza?

Il momento della comunicazione della diagnosi è un passaggio cruciale nella vita di una famiglia colpita da una malattia rara. Le modalità della comunicazione, l'attenzione alla correttezza e alla comprensibilità delle informazioni fornite, la disponibilità a non lasciare i genitori soli con la diagnosi sono destinate a condizionare in modo determinante l'impatto della diagnosi stessa sulla famiglia. È altresì importante che i professionisti che assistono il paziente non diano per scontato alcun passaggio informativo, in modo che i genitori adottino fin da subito un approccio consapevole e competente nella difficile sfida che si trovano ad affrontare.

Una checklist può essere utile al fine di strutturare la discussione e assicurare che siano offerte le informazioni fondamentali. Un esempio di checklist si trova nell'Appendice 2, a pagina 94.

Raccomandazioni

BPC

Si raccomanda di indirizzare i genitori ai centri territoriali che si occupano di bambini con minorazione visiva, in modo che, fin dai primi mesi di vita del bambino, i genitori possano ricevere assistenza ed essere istruiti sulle tecniche per favorire lo sviluppo della funzione visiva e la coordinazione oculo-motoria.

BPC

Si raccomanda di porre particolare attenzione al potenziamento delle competenze dei genitori del bambino con aniridia attraverso un'adeguata informazione e formazione. È importante prevedere, ove necessario, un sostegno psicologico, con l'obiettivo di facilitare la condivisione e l'attuazione delle scelte terapeutiche, riabilitative e assistenziali e di favorire il corretto instaurarsi della relazione genitore-bambino.

BPC

Si raccomanda di fornire informazioni al paziente adulto o ai familiari del bambino sulla

legislazione vigente che regola la rete nazionale delle malattie rare e le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie (DM 279/2001). In particolare, si raccomanda di specificare che l'aniridia è una patologia rara presente all'interno dell'Allegato 1 del DM 279/2001 (con codice RNO110) per l'erogazione delle prestazioni in regime d'esenzione. A tale scopo, lo specialista del presidio della rete deve redigere il certificato di diagnosi con cui l'Azienda sanitaria locale rilascia l'attestato di esenzione.

BPC

Si raccomanda di fornire informazioni in materia di certificazione della disabilità e sulle provvidenze previste per i minori disabili della vista e per i loro genitori, indirizzando la famiglia ai distretti sanitari e alle altre istituzioni coinvolte per quanto di competenza, in modo da facilitare l'accesso alla cura e all'assistenza.

BPC

Si raccomanda di fornire alle famiglie informazioni sull'esistenza dell'associazione dedicata all'aniridia (Associazione aniridia italiana) che riunisce i pazienti affetti da tale malattia e le loro famiglie, come pure sull'esistenza delle associazioni di disabili visivi e di malati rari.

Quesiti e raccomandazioni per la modalità di assistenza

Quesito 20 Quali aspetti organizzativi è opportuno considerare nella pianificazione dell'assistenza ai soggetti affetti da aniridia e ai familiari?

Al momento della nascita ogni neonato viene sottoposto a una visita di controllo che, fra gli altri obiettivi, ha anche quello di diagnosticare eventuali malformazioni¹. È importante il riconoscimento precoce delle patologie oculistiche al fine di garantire, oltre al trattamento appropriato, l'efficacia degli interventi riabilitativi².

La ricerca EurordisCare³ – che per quanto riguarda l'aniridia è stata condotta in 6 paesi europei (Cipro, Danimarca, Francia, Italia, Norvegia e Spagna) – ha rilevato un'età media di 2 anni al momento della diagnosi. Spesso il percorso che porta alla diagnosi è il riconoscimento di anomalie (per esempio la presenza di nistagmo) da parte dei genitori e/o del pediatra di libera scelta durante il primo e il secondo mese di vita; in altri casi il ritardo nella diagnosi è di parecchi mesi e, a volte, si estende oltre l'anno di vita.

Proprio perché sono in atto procedure già consolidate negli ospedali italiani per la diagnosi precoce delle malformazioni, esistono significativi margini di miglioramento dei tempi di diagnosi dell'aniridia con ricadute importanti sulla messa in atto precoce di interventi riabilitativi volti a favorire lo sviluppo della funzione visiva del bambino nei primi mesi e anni di vita.

Anche per l'aniridia, come per tutte le malattie rare, l'approccio multidisciplinare è reso necessario dalla complessità della patologia⁴. Le figure che possono essere coinvolte nella diagnosi, nella cura, nella riabilitazione e nell'assistenza di un paziente affetto da

aniridia sono: il genetista, il medico di base e il pediatra di libera scelta, lo specialista in oculistica del centro di *expertise* che esprime un parere sulla condizione del paziente e su possibili interventi da eseguire, lo specialista in oculistica del centro a cui si fa riferimento per i controlli periodici. A queste professionalità si aggiungono il neuropsichiatra infantile che sorveglia lo sviluppo neurologico del bambino, lo psicologo, il tifologo, il medico scolastico, l'insegnante di sostegno, gli insegnanti curricolari, l'addetto alla comunicazione e l'assistente sociale.

Per il paziente, indipendentemente dall'età, riveste quindi fondamentale importanza definire le modalità di un coordinamento efficace tra le varie figure coinvolte nella diagnosi, nel trattamento e nella gestione della patologia.

È importante, inoltre, sottolineare come il concetto di cura debba includere sia gli aspetti strettamente clinici sia quelli di tipo socioassistenziale⁴.

Raccomandazioni

BPC

Allo scopo di migliorare la qualità dell'assistenza clinica e di ridurre il più possibile il ritardo diagnostico, si raccomanda di indirizzare il paziente con sospetta aniridia a centri clinici (presidi secondo il DM 279/2001) presso cui operano figure professionali di elevata esperienza clinica per tale patologia e dotati di strutture per la diagnostica strumentale e genetico-molecolare (ospedali, dipartimenti universitari, IRCSS), dove sia possibile intraprendere un percorso diagnostico appropriato e applicare specifici protocolli terapeutici. Qualora ciò non fosse possibile, si raccomanda di realizzare e promuovere una rete assistenziale dedicata che sia in grado di assicurare tutte le fasi del percorso diagnostico e assistenziale.

BPC

Al fine di una diagnosi appropriata e tempestiva di aniridia, dell'identificazione di eventuali sindromi malformative associate e di un adeguato percorso diagnostico e di follow-up, si raccomanda che nella formazione e nell'aggiornamento professionale di neonatologi, pediatri, pediatri oncologi, neuropsichiatri infantili, psicologi, ginecologi, medici di medicina generale e dei servizi territoriali, siano incluse in modo sistematico le informazioni volte a migliorare le conoscenze nell'ambito delle malattie rare, incluse quelle di interesse oculare, tale da favorire nella pratica clinica la formulazione del sospetto diagnostico di patologia oculare rara e un'adeguata gestione clinica del paziente anche a livello territoriale.

BPC

Si raccomanda che, al momento della diagnosi di aniridia in un neonato, si instauri una collaborazione tra lo specialista oculista che ha effettuato la diagnosi e il pediatra di libera scelta del piccolo paziente, per fornire informazioni sulla malattia e su ciò che il follow-up comporta; si raccomanda, inoltre, che tale collaborazione continui successivamente, affinché il pediatra sia informato sull'evoluzione della patologia e lo specialista oculista sia disponibile a rispondere agli eventuali quesiti clinici che potrebbero insorgere nel corso dello sviluppo del bambino. Si raccomanda che il medesimo approccio venga adottato anche dallo specialista oculista e dal medico di medicina generale che segue l'adulto.

BPC

Si raccomanda che la struttura ospedaliera di riferimento favorisca la regolare attuazione dei protocolli di sorveglianza e delle visite di controllo, assistendo la famiglia nella loro programmazione e adottando le opportune misure organizzative (per esempio la concentrazione di più visite nella stessa giornata), riducendo al minimo gli adempimenti e semplificando le procedure di accesso alla cura.

BPC

Si raccomanda che tra le figure professionali coinvolte nell'assistenza del paziente con aniridia si attui un coordinamento diretto a garantire la migliore gestione della patologia anche ai fini dell'autonomia personale e sociale del paziente; in alcuni casi, in relazione alla complessità delle manifestazioni cliniche e all'impatto della diagnosi sul nucleo familiare, può essere utile prevedere la figura di un coordinatore, come quella del *case manager*, presso il distretto sanitario di residenza del paziente.

BPC

Nel caso sia necessario un intervento chirurgico eseguito in un ospedale e/o da uno specialista diverso da quello che abitualmente segue il paziente, si raccomanda che i due specialisti rimangano in contatto e collaborino per un'attenta e proficua gestione della fase postoperatoria e del follow-up a medio e lungo termine; in particolare, si raccomanda che venga concordato un approccio comune di valutazione delle condizioni cliniche del paziente e di esecuzione delle indagini strumentali che consenta di ridurre al minimo lo spostamento dei soggetti affetti.

BPC

Per consentire la sorveglianza della malattia e la programmazione degli interventi sanitari, nonché promuovere la ricerca, si raccomanda che i dati del paziente, raccolti dai centri clinici di riferimento identificati nell'ambito della rete nazionale per le malattie rare, siano trasmessi al Registro regionale delle malattie rare e quindi afferiscano al registro nazionale presso il Centro nazionale malattie rare dell'Istituto superiore di sanità. Si raccomanda inoltre di offrire informazioni adeguate ai pazienti e ai familiari sulle finalità del registro.

Bibliografia

1. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 9/07/99. Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni. *Gazzetta Ufficiale* 22/07/99 n. 170.
2. Ministero della Salute. Appropriatelyzza nella prevenzione, diagnostica e terapia in oftalmologia. Quaderni del Ministero della Salute 2011;11:4. Disponibile all'indirizzo: <http://www.quaderni-dellasalute.it/archivio-quaderni/11-settembre-ottobre-2011.php> (visitato il 15-01-2013).
3. Eurordis. The voice of 12.000 patients: experiences and expectations of rare diseases patients on diagnosis and care in Europe. A report based on the EurordisCare2 and Eurordiscare3 surveys. Eurordis, 2009 (p 101). Disponibile all'indirizzo: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf (visitato il 15-01-2013).
4. Eurordis. Position paper on Centres of expertise and european reference networks for rare diseases. Eurordis, 2008 (pp 3-4). Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurordis.org/IMG/pdf/position-paper-EURORDIS-centres-excellence-networksFeb08.pdf> (visitato il 15-01-2013).

Appendice 1. Ausili tiflogici

A cura di **Simonetta Pizzuti**

L'autonomia di chi ha una disabilità sensoriale come quella visiva viene compromessa sensibilmente, condizionando diverse sfere della vita a vari livelli. Si pensi alla cura personale, alla gestione in autonomia della casa, alla cura della famiglia, alla mobilità, allo studio, al gioco, al lavoro, agli hobby, alle relazioni sociali e all'accesso all'informazione.

Ognuno di questi aspetti implica la soluzione di numerosi problemi e crea barriere che richiedono l'adozione di ausili e di tecniche personalizzabili.

Allo scopo di fornire alcune indicazioni generali di orientamento, in questa sezione vengono elencati alcuni tra gli ausili più utilizzati. Occorre tenere presente che la loro scelta va sempre condotta valutando con attenzione le capacità, le esigenze, le aspettative e le peculiarità fisiche e psicologiche della persona che dovrà utilizzarli.

Ausili ottici per lontano e per vicino

Lenti di ingrandimento

L'utilizzo di lenti di ingrandimento migliora l'autonomia dei soggetti con aniridia, facilitando la lettura attraverso l'ausilio di strumenti portatili.

Occorre tener presente che usando una lente il campo visivo si riduce e che più grande è il fattore di ingrandimento minore è il campo visivo, come pure la luce a disposizione; è opportuno quindi cercare di identificare il fattore di ingrandimento più basso possibile, compatibilmente con la capacità visiva, così da ottenere più campo a disposizione e favorire una maggiore luminosità di ciò che si legge.

Le caratteristiche fondamentali delle lenti di ingrandimento sono:

- campo visivo
- fattore di ingrandimento
- variabilità del fattore di ingrandimento
- luce aggiuntiva
- dimensioni
- caratteristiche ergonomiche.

Monocoli e binocoli

Hanno dimensioni ridotte, che favoriscono la portabilità.

Alcuni monocoli, oltre a garantire una visione da lontano (per esempio leggere un cartello o un numero civico), consentono una visione da vicino (circa 20-30 cm) e sono perciò utili, per esempio, per la lettura di bacheche, citofoni eccetera.

Le caratteristiche fondamentali di monocoli e binocoli sono:

- campo visivo
- fattore di ingrandimento
- flessibilità del fuoco

- grandezza dello strumento
- qualità dell'ottica.

Con l'utilizzo di questo tipo di ausili il campo visivo è molto circoscritto, in quanto il fattore di ingrandimento è molto alto, e questo crea problemi a causa della riduzione della visione d'insieme. La persona che ne fa uso può quindi trovarsi in difficoltà, in quanto deve abituarsi a "ritrovare" ciò che vuole vedere e, a volte, in un tempo limitato.

Si deve considerare, inoltre, che occorre del tempo prima che il soggetto possa sfruttare al meglio le potenzialità di questo strumento.

È opportuna la scelta di un fattore di ingrandimento più piccolo possibile, per favorire la maggior porzione di campo a disposizione.

Ausili elettronici (hardware e software)

Esistono molti software e hardware che supportano alcuni particolari aspetti e che favoriscono l'autonomia personale, per esempio videoingranditori, software accessibili per elaborare musica, per la digitalizzazione e il riconoscimento di testi, stampanti per la scrittura ingrandita *e/o* in *braille*, strumenti per la stampa di grafici a rilievo, telefoni cellulari, lettori multimediali, registratori digitali, ricevitori satellitari, strumenti specifici per la scrittura/lettura di giornali e libri e per la consultazione di alcuni servizi, software didattici per la matematica e per altre materie. Di seguito ne sono descritti alcuni a titolo di orientamento, ricordando che ogni scelta deve essere fatta dopo una valutazione delle capacità e delle esigenze della persona interessata.

Videoingranditori

Si dividono in 3 categorie fondamentali: fissi, trasportabili e tascabili (lenti elettroniche). Oltre a ingrandire, consentono l'utilizzo di contrasti e luminosità differenti e hanno un fattore di ingrandimento superiore a quello che può consentire una semplice lente. Possono essere utilizzati anche per una visione da lontano (per esempio per leggere una lavagna, una scritta all'aperto, un citofono, eccetera).

Le caratteristiche fondamentali dei videoingranditori fissi sono:

- fattore d'ingrandimento
- autofocus
- fuoco fisso o variabile
- luminosità
- vari livelli di contrasto e di colori
- colore o bianco e nero
- flessibilità della telecamera
- monitor solitamente intercambiabili
- possibilità di integrazione con un computer.

I videoingranditori trasportabili e tascabili hanno le stesse caratteristiche dei fissi, ma non sono vincolati al luogo e quindi risultano utili in molti altri contesti.

Caratteristiche aggiuntive rispetto ai fissi sono:

- dimensioni del monitor

- fermo immagine
- memoria immagini
- elaborazione delle immagini
- caratteristiche ergonomiche
- dimensioni dell'apparecchio.

Ausili informatici

Ogni personal computer consente personalizzazioni che si possono apportare direttamente al sistema, per migliorarne l'utilizzo e in taluni casi renderlo fruibile senza bisogno di ausili.

Per quanto riguarda i soggetti che necessitano di un supporto più specifico, la distinzione tra ipovisione e cecità può essere determinante nella scelta degli ausili.

Nelle persone prive di vista o con un residuo visivo trascurabile, si possono utilizzare diversi *screen reader*, cioè software che permettono di intercettare tutto quello che per una persona vedente è visualizzato sullo schermo. Tali software possono essere collegati sia con un sintetizzatore vocale sia con un display *braille*. Essi permettono un accesso e un utilizzo del computer personalizzabile a vari livelli.

Per gli ipovedenti, invece, esistono software ingrandenti, che possono essere integrati con un sintetizzatore vocale. Tali software, oltre a ingrandire di un fattore variabile ciò che è scritto sullo schermo, forniscono un supporto per le altre difficoltà visive di un ipovedente, permettendo di regolare il contrasto e la combinazione dei colori, le diverse modalità di ingrandimento, le varie tipologie di puntatore, la luminosità eccetera.

Nel caso in cui ci sia anche il sintetizzatore vocale integrato, occorre ricordare che, oltre alle comuni funzioni, esso presenta delle caratteristiche di supporto specifico all'ipovisione.

Sul mercato sono disponibili validi strumenti che, pur non essendo stati sviluppati come ausili per ipovisione e cecità, meritano di essere menzionati in quanto rappresentano un concreto supporto allo svolgimento di numerose attività. Possono avere un output vocale, tattile in braille e ingrandito, e input a *touch screen*, tastiera e voce.

Gli **smartphone** e i **tablet** possono essere assimilati a veri e propri personal computer, ma la loro portabilità li rende, di fatto, ausili insostituibili nella mobilità.

Consentono infatti l'installazione di applicazioni per lo svolgimento di numerose attività quotidiane, come l'acquisizione e la lettura di brevi testi cartacei, la lettura di giornali, la decodifica di codici a barre, la consultazione dei foglietti illustrativi dei medicinali, la pianificazione e la gestione di tragitti, orari, tempi di percorrenza e fermate di mezzi pubblici di trasporto, l'orientamento e la mobilità, l'ingrandimento di oggetti e ambienti, la registrazione (compresi i memo vocali), la traduzione, la scrittura di testi.

Oltre alle numerose applicazioni che supportano, questi strumenti permettono anche l'accesso al web, che amplia ulteriormente la gamma di informazioni accessibili in mobilità. È importante anche l'aspetto comunicativo (telefonate, invio di sms, e-mail, chat, partecipazione a conferenze).

Le caratteristiche che contraddistinguono questi dispositivi sono la facilità e l'immediatezza di utilizzo, che sicuramente ne favoriscono l'adozione anche da parte di soggetti meno abituati a usare il personal computer.

I parametri da considerare nella selezione di un dispositivo di questo tipo sono:

- dimensioni del display, che favoriscono una maggiore visibilità nell'ipovisione
- portabilità, in quanto garantisce l'utilizzo in mobilità, molto importante per supportare chi ha una capacità limitata di accesso alle informazioni
- accessibilità, intesa come la possibilità di accesso autonomo alle varie funzioni, anche grazie alle impostazioni assistive che il disabile visivo può adottare
- fruibilità, che si riferisce all'abilità personale dell'individuo e alla facilità di utilizzo dell'apparecchio.

I **lettori di libri elettronici (eBook reader)** sono dispositivi portatili progettati per la lettura di testi in formato digitale, consentendo l'accesso anche a contenuti multimediali che estendono le modalità di lettura da parte dei disabili visivi. Consentono la personalizzazione del display e in alcuni casi sono dotati di funzionalità *text-to-speech* (TTS), che permette di ascoltare gli eBook grazie a una voce umana sintetizzata in grado di leggere testi scritti.

Appendice 2

Checklist di informazione ai pazienti

Informazioni generali	<ul style="list-style-type: none"> - Cos'è l'aniridia - Tipologia e frequenza degli esami a cui il paziente deve sottoporsi - Epidemiologia - Prognosi - Genetica
Pazienti pediatrici	<ul style="list-style-type: none"> - Valutazione della funzione visiva nel bambino - Sviluppo motorio-prassico, neuropsicologico, cognitivo, affettivo-relazionale, linguistico-comunicativo - Riabilitazione visiva - Correzione dei difetti refrattivi - Sostegno ai genitori - Integrazione scolastica
Vita quotidiana	<ul style="list-style-type: none"> - Fotofobia - Minorazione visiva - Lacrime artificiali - Autonomia personale - Orientamento e mobilità - Occhiali e lenti a contatto - Ausili - Lavoro - Tempo libero - Attività sportive
Temi psicologici e sociali	<ul style="list-style-type: none"> - Certificazioni, esenzioni e provvidenze - Barriere sensoriali - Disabilità - Discriminazione - Autostima e immagine di sé
Organizzazioni di supporto	<ul style="list-style-type: none"> - Riferimenti delle organizzazioni che si occupano della patologia specifica, della disabilità visiva e delle malattie rare

Appendice 3

Elenco degli acronimi utilizzati

- BCVA:** *Best Corrected Visual Acuity* (Miglior acuità visiva corretta)
- BUT:** *Break-up Time Test*
- ERG:** Elettroretinografia
- FISH:** *Fluorescent In Situ hybridization* (Ibridazione fluorescente in situ)
- HRT:** *Heidelberg Retinal Tomography* (Tomografo retinico laser Heidelberg)
- IOL:** *Intraocular Lens* (Lente intraoculare)
- LAC:** Lente a contatto
- MLPA:** *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*
- NWTS:** National Wilms Tumor Study
- OCR-ICR:** *Optical Character Recognition-Intelligence Character Recognition*
- OCT:** *Optical Coherence Tomography* (Tomografia ottica a radiazione coerente)
- OMIM:** *Online Mendelian Inheritance in Man*
- PDF:** Profilo dinamico funzionale
- PEI:** Piano educativo integrato
- PET:** *Positron Emission Tomography* (Tomografia a emissione di positroni)
- PEV:** Potenziali evocati visivi
- RMN:** Risonanza magnetica nucleare
- SOX:** *Sry-related HMG box*
- TTS:** *Text-To-Speech*
- UBM:** *Ultrasound Biomicroscopy* (Biomicroscopia a ultrasuoni)

Finito di stampare nel mese di aprile 2013 presso Geca, Cesano Boscone (Milano)

Questo documento è disponibile nel sito del Centro nazionale malattie rare, all'indirizzo <http://www.iss.it/cnmr>
È anche consultabile nel sito del Sistema nazionale per le linee guida, all'indirizzo <http://www.snlg-iss.it>

Il Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)

In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Sistema nazionale per le linee guida (SNLG). La legislazione vigente propone l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Queste sono le finalità del SNLG con i compiti specifici di:

- produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;
- renderle facilmente accessibili;
- seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;
- valutarne l'impatto organizzativo e di risultato.

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti di indirizzo all'implementazione e documenti di indirizzo alla valutazione dei servizi.

Nel caso delle linee guida per le malattie rare, delle quali questo testo fa parte, gli strumenti descritti diventano un mezzo volto soprattutto all'ottimizzazione della gestione clinica e assistenziale del paziente. La collaborazione creata tra Centro nazionale malattie rare (CNMR) e Sistema nazionale per le linee guida (SNLG) persegue il raggiungimento di questi obiettivi in una cornice metodologica standardizzata, nella ricerca di un'assistenza appropriata e attuale all'interno del Servizio sanitario nazionale.