



Aniridia Italiana
APS

LINEE GUIDA EUROPEE

DIAGNOSI, GESTIONE E CURA DELL'ANIRIDIA CONGENITA

Linee guida della COST Action
ANIRIDIA-NET europea

Edizione italiana
A cura di Aniridia Italiana APS

Fonte e crediti

Acta Ophthalmologica, 2 Settembre 2025

<https://doi.org/10.1111/aos.17587>

Traduzione italiana di Teresa Cipriani

A cura di Aniridia Italiana APS

Autori dell'articolo originale

Davide Romano 1,2 · Vito Romano 3 · Alejandra Daruich 4,5 · Giulio Ferrari 6 · Matthieu Robert 4 · Francesco Semeraro 4 · Neil Lagali 7 · Dominique Bremond-Gignac 4,5 · Gruppo di lavoro sulle linee guida cliniche ANIRIDIA-NET · Gruppo di lavoro Aniridia-Europa e Geniris

Ricevuto: 8 luglio 2025 · Accettato: 17 agosto 2025

Questo è un articolo ad accesso aperto secondo i termini della licenza Creative Commons Attribution che consente l'uso, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto, a condizione che l'opera originale sia citata correttamente.

© 2025 Gli autori. Acta Ophthalmologica pubblicato da John Wiley & Sons Ltd per conto di Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation.

Riferimento bibliografico

Romano, D., Romano, V., Daruich, A., Ferrari, G., Robert, M., Semeraro, F. et al. (2026) Congenital aniridia: European COST action ANIRIDIA-NET guidelines for diagnosis, management and care. Acta Ophthalmologica, 104, 267–279. <https://doi.org/10.1111/aos.17587>

INDICE

Abstract	4
1 Introduzione	5
2 Metodi	7
3 Diagnosi	8
3.1 Prima valutazione oftalmologica e valutazione di follow-up	9
3.2 Follow-up	15
4 Trattamento medico e chirurgico	17
4.1 Fotofobia	19
4.2 Superficie oculare	20
4.3 Glaucoma	22
4.4 Cataratta	24
5 Gestione paramedica del deficit visivo	26
6 Studi clinici in corso	28
7 Conclusione	29
Ringraziamenti	30
Autori e affiliazioni	31
Bibliografia	33

Abstract

L'aniridia congenita è una rara patologia oculare che colpisce la maggior parte delle strutture dell'occhio e può essere associata a manifestazioni sistemiche. Sebbene la caratteristica fenotipica più evidente sia l'assenza parziale o completa dell'iride, l'ipoplasia foveale è il segno clinico più frequente e affidabile. Alla malattia sono associate altre comorbidità oculari, come cataratta, cheratopatia e ipoplasia del nervo ottico. La mutazione del gene PAX6 è la causa più comune di aniridia congenita, benché esistano altre mutazioni responsabili. I principali sintomi oculari riscontrati nei soggetti affetti da aniridia congenita sono fotofobia, sensibilità all'abbagliamento, riduzione dell'acuità visiva, secchezza/irritazione della superficie oculare e nistagmo. La gestione e il follow-up dei pazienti affetti da aniridia congenita risultano spesso ardui, a causa della scarsità di opzioni terapeutiche efficaci e della complessità delle manifestazioni cliniche e dei rispettivi esiti oculari. Le presenti linee guida per la diagnosi, la gestione e la cura dell'aniridia congenita sono state sviluppate a livello europeo, grazie a ANIRIDIA-NET, sulla base di una revisione della letteratura scientifica relativa alla caratterizzazione clinica e molecolare, alle opzioni terapeutiche e agli approcci non medici.

Parole chiave: Aniridia, glaucoma da aniridia, linee guida aniridia, gestione aniridia, esiti aniridia, chirurgia per aniridia, gene PAX6.

1 Introduzione

L'aniridia congenita è una rara patologia panoculare che presenta un'incidenza globale compresa tra 1:48.000 e 1:96.000 ed è tipicamente caratterizzata dall'assenza parziale o completa dell'iride (Landsend et al., 2021; Daruich, Duncan, et al., 2022). L'aniridia congenita, tuttavia, è una malattia oculare complessa, che non interessa solo l'iride o l'occhio, e che, per una corretta gestione, richiede un approccio multidisciplinare. L'ipoplasia iridea e foveale sono le caratteristiche più frequenti, seguite da cheratopatia associata ad aniridia (AAK) progressiva, nistagmo, cataratta congenita e a esordio precoce, glaucoma e ipoplasia del nervo ottico (Daruich, Duncan, et al., 2022; Lagali et al., 2020b). La gravità dei segni può variare da un individuo all'altro, anche all'interno della stessa famiglia. In età adulta la prognosi visiva è in genere sfavorevole: la maggior parte dei pazienti presenta ipovisione grave o cecità legale.

Dal punto di vista genetico, l'aniridia congenita può far parte di una sindrome nota e accompagnarsi a manifestazioni extra-oculari evidenti che richiedono una gestione clinica.

In altri casi, l'aniridia congenita può non essere associata a una sindrome diagnosticata, eppure essere caratterizzata da anomalie prevalentemente oculari, ma anche extra-oculari.

L'aniridia congenita è causata più frequentemente da una mutazione eterozigote del gene PAX6 sul cromosoma 11 (11p13) (Daruich, Robert, et al., 2022), responsabile del 90% circa delle anomalie genetiche riportate nei vari studi clinici.

Un terzo dei casi deriva da mutazioni sporadiche de novo spontanee e i rimanenti due terzi vengono ereditati secondo un modello autosomico dominante (Netland et al., 2011). Il gene PAX6 svolge un ruolo nello sviluppo dell'occhio e delle strutture extraoculari circostanti (Lim et al., 2017), pertanto le mutazioni di PAX6 possono portare a una varietà di manifestazioni oculari. Poiché PAX6 viene espresso anche nel cervello e nel pancreas durante lo sviluppo, oltre alle manifestazioni oculari, nei soggetti che presentano mutazioni di PAX6, possono essere frequenti anche manifestazioni cerebrali e a carico del sistema nervoso

centrale, nonché compromissione della regolazione del glucosio (Grant et al., 2021; Peter et al., 2013; Tian et al., 2021).

Altre mutazioni che causano aniridia senza coinvolgere il gene PAX6 sono meno frequenti e interessano i geni CYP1B, FOXC1, FOXD3, PITX2 e TRIM44. L'alterazione di ciascuno di essi può dare origine a diversi fenotipi oculari aniridici, con un profilo di coinvolgimento extraoculare specifico per ogni gene (Samant et al., 2016).

La delezione contigua di entrambi i geni PAX6 e WT1 porta al tumore di Wilms come parte della sindrome WAGR (tumore di Wilms, aniridia, anomalie genitourinarie e deficit cognitivo) (Samant et al., 2016). Anche la sindrome di Gillespie, che causa atassia cerebellare e oligofrenia, associata ad anomalie del gene ITPR1, raramente può essere associata all'aniridia congenita (Gerber et al., 2016; Samant et al., 2016).

In considerazione dell'ampia eterogeneità fenotipica e della complessità dell'aniridia congenita, il nostro obiettivo era quello di rivedere la letteratura scientifica e le conoscenze disponibili, per fornire linee guida armonizzate in materia di diagnosi, gestione e cura dei pazienti affetti da aniridia congenita.

2 Metodi

Abbiamo esaminato le raccomandazioni e le linee guida per l'aniridia, comprese le linee guida delle nazioni europee aggiornate negli ultimi 5 anni (gennaio 2020-dicembre 2024), tra cui il protocollo nazionale francese per la diagnosi e la cura dell'aniridia congenita e le linee guida nazionali svedesi (Bremond-Gignac et al., 2022; Lagali et al., 2023).

La ricerca è stata condotta mediante il metodo PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome [popolazione, intervento, confronto, outcome]) (Cooke et al., 2012).

Un singolo ricercatore (DR) ha utilizzato il database MEDLINE (tramite PubMed) per cercare e identificare gli articoli da includere in questa revisione.

Le parole chiave utilizzate erano "aniridia congenita" E "genotipo", "gestione", "complicanze", "outcome", "cornea", "glaucoma", "cataratta", "cheratopatia", "iride artificiale", "epidemiologia", "trattamento", "follow-up".

La ricerca è stata circoscritta a un periodo di 16 anni (gennaio 2009 – maggio 2025), data la ricchezza e la notevole quantità di materiale bibliografico prodotto in questo ambito negli ultimi anni e considerando che le conoscenze e le metodologie più aggiornate hanno in parte superato gli studi precedenti.

Un'eccezione è stata fatta per gli esiti relativi alla "goniotomia profilattica" e ai "trattamenti laser ciclodistruttivi", in quanto questi approcci terapeutici sono riportati storicamente in letteratura senza studi aggiornati.

3 Diagnosi

La diagnosi iniziale di aniridia si basa sui segni clinici ed è spesso ipotizzata nei primi mesi di vita, o a volte successivamente nel corso dell'infanzia, quando i segni caratteristici diventano evidenti (Landsend et al., 2021).

Nei primi mesi di vita di un bambino, è possibile che i genitori cerchino un consulto pediatrico di fronte a vari sintomi di sospetta compromissione visiva, come nistagmo, fotofobia, colore scuro degli occhi (specialmente nelle famiglie con colore chiaro dell'iride), sguardo vagante, buftalmo (segno di glaucoma congenito), opacità corneale, leucocoria (segno di cataratta congenita) o microftalmia (Rahi & Cable, 2003).

In caso di anamnesi familiare positiva per aniridia, il consulto pediatrico ed oftalmico sono altamente raccomandati (Bremond-Gignac et al., 2022).

Se si sospetta un'aniridia, il paziente deve essere indirizzato a un oftalmologo, che confermerà la diagnosi mediante una valutazione completa delle anomalie oculari. Idealmente, l'oftalmologo indirizza il paziente a un centro di riferimento specializzato per garantire la corretta gestione della malattia (Bremond-Gignac et al., 2022). Per la diagnosi, la valutazione iniziale e la gestione complessiva del paziente è necessaria una collaborazione multidisciplinare, coordinata dall'oftalmologo del centro di riferimento. Il coinvolgimento di una serie di professionisti dipende dalle manifestazioni associate, sia oculari che extra-oculari, e idealmente, dal genotipo dell'aniridia congenita (Bremond-Gignac et al., 2022).

Le analisi e il counseling genetico sono vivamente raccomandati e dovrebbero essere sempre richiesti in caso di anamnesi familiare o sospetto clinico di aniridia, poiché spesso i risultati delle analisi genetiche aiutano a valutare il rischio di tumore di Wilms o di altre sindromi note, in modo da ottimizzare la gestione e la cura successive, mentre il counseling consente di fornire informazioni sul rischio di ereditarietà (Tam et al., 2023; Wawrocka & Krawczynski, 2018).

Se la diagnosi viene posta durante l'infanzia, verrà eseguita una valutazione pediatrica completa per rilevare eventuali anomalie sistemiche ed escludere la possibilità di sindrome WAGR (Daruich, Robert, et al., 2022; Landsend et al., 2018).

Per ricercare un'eventuale delezione si può eseguire un'analisi citogenetica standard con sonda per PAX6, effettuando nel frattempo ecografie renali periodiche per escludere un tumore di Wilms in attesa dei risultati (Bălănescu et al., 2022; Blanco-Kelly et al., 2021). Successivamente, si consiglia una consulenza medico-clinica per identificare i geni mutati e/o per accertare la presenza di una sindrome associata (per es. sindrome di Gillespie o WAGR) (Obst et al., 2025).

In presenza di sospetti ritardi dello sviluppo, è necessario richiedere un esame neurologico con risonanza magnetica (RM) per escludere la presenza di anomalie cerebellari, indice della sindrome di Gillespie (Hall et al., 2019).

3.1 Prima valutazione oftalmologica e valutazione di follow-up

In caso di invio per sospetta aniridia congenita, la valutazione oftalmologica iniziale si basa su esami semplici e non invasivi, che permettono di raccogliere numerose informazioni e, quando le anomalie sono prevalentemente oculari, di effettuare la diagnosi differenziale con le disgenesie del segmento anteriore. (Kuang et al., 2023; Vanathi et al., 2022).

Queste comprendono: anomalia/sindrome di Axenfeld-Rieger; anomalia/sindrome di Peters; glaucoma congenito; coloboma dell'iride; microftalmia colobomatosa; corectopia; albinismo oculocutaneo (OCA) e albinismo oculare "puro"; opacità corneali congenite; sindrome endoteliale iridocorneale (ICE); disgenesia del segmento anteriore, sindrome da clivaggio della camera anteriore (Idrees et al., 2006). Inizialmente, è raccomandabile raccogliere un'anamnesi completa: storia di malattie oculari (glaucoma, cataratta, patologie generali (WAGR, ecc.)), trattamenti medici (lubrificanti topici, siero autologo, terapie per il glaucoma, altri farmaci), anamnesi chirurgica e storia familiare e genealogia delle anomalie congenite dello sviluppo oculare.

Successivamente, deve essere eseguito un esame oculistico completo visto che l'aniridia congenita è una malattia panoculare che colpisce a vari gradi le palpebre, le ghiandole di Meibomio, il film lacrimale, la superficie oculare compresa cornea, iride, angolo iridocorneale, cristallino, allineamento oculare, fovea e nervo ottico (Alafaleq et al., 2023; Landsend et al., 2019, 2021).

Il fenotipo può variare all'interno delle famiglie e tra una famiglia e l'altra (Kit et al., 2021). Ciononostante, nei pazienti affetti si nota una variazione minima tra i due occhi, sebbene nella cheratopatia possa essere presente asimmetria nel 30% circa dei casi (Lagali et al., 2018). I pazienti comunemente presentano nistagmo, riduzione dell'acuità visiva (generalmente compresa tra 20/100 e

20/1000 nell'adulto) e ipoplasia foveale (Alafaleq et al., 2023; Daruich, Robert, et al., 2022).

Esistono inoltre anche forme lievi di aniridia, con anomalie fini dell'iride senza compromissione visiva e normale struttura della fovea (Hingorani et al., 2009).

Di solito, le forme gravi si presentano con interessamento corneale, glaucoma, cataratta, strabismo, ipoplasia o coloboma del nervo ottico e microftalmia (Dentel et al., 2024; Landsend et al., 2021).

Nelle prime fasi, l'ipoplasia foveale è la causa principale di riduzione dell'acuità visiva, mentre, nelle fasi successive, il peggioramento dell'acuità visiva è correlato alla progressione della cataratta, del glaucoma e dell'opacizzazione corneale (cheratopatia), e porta spesso alla cecità legale (Daruich, Duncan, et al., 2022).

Nella maggior parte dei bambini, i primi segni di aniridia, che comprendono anomalie dell'iride o della pupilla con o senza nistagmo, compaiono alla nascita o nei primi mesi di vita. Il glaucoma congenito e/o la megalocornea sono rare manifestazioni di aniridia congenita correlata al gene PAX6 (Lipsky & Salim, 2011). Anche l'opacità corneale congenita è una rara manifestazione di aniridia (Karadag et al., 2020; Lee et al., 2018).

Quando in un bambino si sospetta un'aniridia congenita, si raccomanda di eseguire, al primo esame, una valutazione oftalmologica completa in anestesia generale.

Il primo passo dell'esame clinico prevede l'ispezione del volto alla ricerca di ptosi (con valutazione della gravità di un'eventuale ptosi palpebrale presente), la misurazione dell'acuità visiva per lontano e per vicino senza correzione, dell'acuità visiva con la migliore correzione e della refrazione in cicloplegia. Inoltre, è consigliabile effettuare una valutazione ortottica per determinare la natura del nistagmo e la possibile presenza di strabismo o eteroforia (Alafaleq et al., 2023).

Il secondo passo prevede l'esame con lampada a fessura, con fotografia del segmento anteriore a scopo di monitoraggio, in particolare della cornea e del limbus, in considerazione della cheratopatia associata ad aniridia (AAK). Alla lampada a fessura, dovrebbero essere valutate le seguenti strutture: cornea, limbus sull'intera circonferenza (360°), iride e cristallino.

Superficie oculare inclusi cornea e limbus: nell'aniridia congenita l'occhio secco ha una prevalenza del 56%-96%, mentre la cheratopatia associata ad aniridia, definita come opacizzazione e neovascolarizzazione della cornea indicative di deficit di cellule staminali limbari (LSCD), ha una prevalenza compresa tra

il 78% e il 96%. È stata segnalata la presenza di cheratopatia di minimo grado con alterazioni neurotrofiche e infiammatorie a carico della cornea nel 100% dei casi (Lagali et al., 2013; Lee et al., 2018). Nei bambini, l'LSCD viene solitamente osservato più frequentemente nelle sue fasi iniziali, con invasione vascolare che inizia a livello della regione limbare della cornea (Landsend et al., 2021).

L'AAK porta successivamente a una compromissione della vista attraverso una progressiva opacizzazione della cornea concomitante a neovascolarizzazione, dolore e fotofobia (Lagali et al., 2020a; Latta et al., 2021). L'AAK è associata a un'insufficienza o a un deficit funzionale delle cellule staminali epiteliali limbari, che comporta una progressiva invasione della cornea da parte dell'epitelio congiuntivale e neovascolarizzazione (Bremond-Gignac et al., 2018; Li et al., 2025; Nastaranpour et al., 2025; Stachon, Fecher-Trost, et al., 2024; Stachon, Latta, et al., 2024). I segni clinici dell'AAK includono una graduale disgregazione delle palizzate di Vogt, epitelio corneale opaco e irregolare, aumentata permeabilità della cornea alla fluoresceina, difetti epiteliali, neovascolarizzazione corneale superficiale e fibrosi stromale (Lagali et al., 2013).

Tabella 1. Sistema di classificazione in gradi della cheratopatia associata ad aniridia.

Grado di AAK	Margine limbale	Asse visivo centrale coinvolto	Reperti
0	Non affetto	Non coinvolto	Nessuna anomalia
1	Affetto <1 mm	Non coinvolto	Vasi e tessuto congiuntivale superano il margine limbare
2	Affetto > 1 mm	Non coinvolto	I vasi sanguigni e il tessuto congiuntivale invadono la cornea periferica e medio-periferica, senza coinvolgere i 2-3 mm centrali della cornea
3	Affetto > 1 mm	Coinvolto	Vasi sanguigni e tessuto congiuntivale invadono anche la zona centrale della cornea
4	Affetto > 1 mm	Coinvolto	Come nel Grado 3, con presenza di panno corneale centrale opaco, vascolarizzato e ispessito

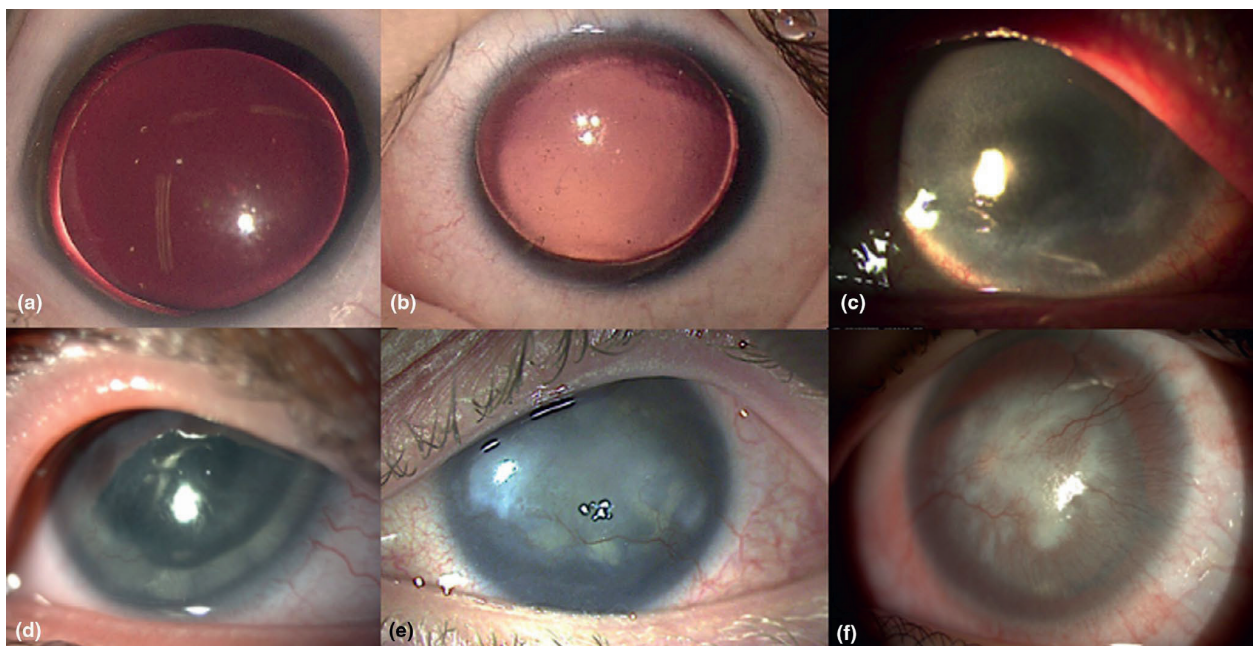


Figura 1. Immagini rappresentative della classificazione in gradi della cheratopatia associata all'aniridia (AAK): (a) Grado 0 – cornea limpida; (b) Grado 1 – i vasi sanguigni e il tessuto congiuntivale superano il margine limbare; (c) Grado 2 – i vasi sanguigni e il tessuto congiuntivale invadono la cornea periferica e medio-periferica, senza coinvolgere i 2-3 mm centrali della cornea; (d) Grado 3 – opacità/vascolarizzazione in progressiva estensione verso l'asse visivo; (e) Grado 4A – coinvolgimento centrale denso; (f) Grado 4B – opacità centrale completa con grave vascolarizzazione.

In presenza di AAK, anche il plesso nervoso corneale sub-basale, la densità dei cheratociti e l'endotelio risultano affetti.

Sono state descritte una marcata riduzione della densità, della lunghezza e della ramificazione delle fibre nervose corneali, un aumento del loro spessore e una minore densità dei cheratociti (Csorba et al., 2024). Si osservano inoltre alterazioni delle cellule endoteliali corneali, che appaiono di diametro ridotto, con disposizione spaziale alterata e depositi iperriflettenti, in misura correlata alla gravità dell'AAK (Csidey et al., 2025).

Per la classificazione in gradi dell'AAK, conviene utilizzare una scala a quattro punti (Tabella 1) (Lagali et al., 2020a). Nel Grado 0, il margine limbare è intatto, senza tessuto congiuntivale o vasi che superano il limbus. Nel Grado 1, i vasi sanguigni e il tessuto congiuntivale superano il margine limbare per una distanza dal limbus all'incirca pari a 1 mm. L'invasione può essere confinata a una singola regione del limbus, mentre altre aree del limbus rimangono intatte. Nel Grado 2, il tessuto congiuntivale e i rispettivi vasi invadono la cornea periferica e medio-periferica, senza coinvolgere i 2-3 mm centrali della cornea. Nel Grado 3, il tessuto congiuntivale invade anche la cornea centrale (risparmiata nel Grado 2), interessando successivamente l'asse visivo centrale. Di solito la cornea è

coperta per intero da un velo traslucido, il panno corneale. Nel Grado 4, il panno diventa opaco, vascolarizzato e spesso. Nei Gradi 0-2, la trasparenza della cornea centrale non è interessata, mentre nei Gradi 3 e 4 la visione centrale risulta alterata (Figura 1).

Un altro reperto corneale è l'aumentato spessore della cornea centrale (Lagali et al., 2013, 2020b). Nelle fasi iniziali dell'AAK è stato segnalato uno spessore corneale centrale tipicamente pari a 600 μm , che aumenta fino a 1 mm negli stadi più avanzati, in cui è stata riportata una densità delle cellule endoteliali normale o superiore alla norma; è stato ipotizzato che l'ispessimento corneale osservato nell'aniridia possa derivare da un mancato completamento, in epoca prenatale, del normale ciclo di assottigliamento dello sviluppo corneale (Lagali et al., 2020a).

Iride e pupilla: il difetto più evidente è l'assenza parziale o completa di iride. In alcuni casi, una radice iridea rudimentale può essere osservata mediante gonioscopia oppure con dispositivi quali la coerenza ottica del segmento anteriore (AS-OCT) e la biomicroscopia ad ultrasuoni (UBM) ad alta frequenza (Alexander et al., 2021). Nei casi meno gravi, le dimensioni della pupilla possono essere normali, tuttavia le caratteristiche tipiche della superficie dell'iride possono essere assenti oppure può essere presente transilluminazione iridea (Hingorani et al., 2009).

Ulteriori anomalie dell'iride possono includere difetti parziali dell'iride, che ricordano un coloboma, o pupille eccentriche o di forma irregolare, ed ectropion dell'iride.

Cristallino: la cataratta è comune nell'aniridia congenita con una prevalenza riferita che arriva al 90% dei pazienti (Edén et al., 2014; Park et al., 2010). Nel bambino, si presenta sotto forma di opacità congenite del cristallino, mentre nell'adulto può progredire fino a una cataratta matura (Landsend et al., 2021). I pazienti adulti possono presentare una cataratta corticale con il tipico aspetto a raggiera, una caratteristica specifica dell'aniridia correlata al gene PAX6 (Daruich, Robert, et al., 2022; Edén et al., 2014). Altre anomalie del cristallino comprendono la lussazione del cristallino, il coloboma del cristallino, la microsferofachia e il lenticono posteriore (Duncan et al., 2024; Landsend et al., 2021).

Esame del fundus: i reperti più comuni sono l'ipoplasia foveale (prevalenza 79%-92%; si manifesta all'oftalmoscopia con una riduzione del riflesso foveale, un'ipopigmentazione maculare e la presenza di vasi retinici nella zona centrale avascolare della fovea), colorazione chiara del fundus (prevalenza 86%) e ipoplasia del nervo ottico (prevalenza 11%-29%)(Landsend et al., 2021).

Misurazione della pressione intraoculare (PIO). Il glaucoma è una delle comorbidità più comuni nei pazienti con aniridia congenita e si manifesta con una prevalenza che supera il 50% (Balekudaru et al., 2017; Landsend et al., 2021). Il glaucoma congenito, invece, non è così comune nell'aniridia correlata al gene PAX6. Solitamente il glaucoma non è presente alla nascita, per cui mancano i segni tipici del glaucoma congenito, quali le strie di Haab e/o il buftalmo, e la sua insorgenza è più frequente durante l'infanzia o l'adolescenza (Badawi et al., 2019; Landsend et al., 2021). La prevalenza del glaucoma è di circa il 15% nella fascia d'età inferiore ai 10 anni, con un'età media alla diagnosi intorno ai 15 anni; questo dato, tuttavia, potrebbe rappresentare una sottostima (Landsend et al., 2021).

La patogenesi del glaucoma nei casi di aniridia congenita è spesso riconducibile a una disgenesia del trabecolato o alla sua ostruzione da parte delle radici stromali dell'iride, che migrano progressivamente verso l'angolo iridocorneale formando sinechie (Grant & Walton, 1974; Walton, 1986). Un'altra causa di glaucoma può anche essere l'assenza del canale di Schlemm (Landsend et al., 2021).

A intervalli variabili in base all'età, ma generalmente ogni 6 mesi, occorre monitorare regolarmente l'angolo iridocorneale mediante gonioscopia e misurare la PIO; le letture pressorie dovrebbero essere corrette in base alla pachimetria corneale, a causa dell'aumento dello spessore corneale tipico dell'aniridia congenita, che varia anche in funzione del grado di AAK, come accennato in precedenza (Lagali et al., 2020a).

Possono essere utili ulteriori indagini strumentali con apparecchiature oftalmiche; tuttavia, va considerato che esami quali la tomografia a coerenza ottica (OCT), la topografia/tomografia corneale e la microscopia confocale in vivo (IVCM) possono risultare difficili da eseguire o fornire risultati incoerenti a causa del nistagmo e/o dell'AAK. I dispositivi portatili possono rivelarsi utili, in particolare nei bambini.

L'UBM ad alta frequenza può rivelarsi utile in casi di opacizzazione corneale avanzata per dimostrare l'assenza parziale o totale dell'iride (Nischal, 2002). L'OCT del segmento anteriore (AS-OCT) fornisce dettagli sull'anatomia delle strutture del segmento anteriore, quali l'angolo iridocorneale, la cornea, l'iride e il cristallino; l'OCT maculare, invece, può essere impiegata per rilevare e classificare l'ipoplasia foveale in modo più accurato rispetto all'oftalmoscopia del fundus (Dada et al., 2007; Daruich, Robert, et al., 2022; Dentel et al., 2023).

Nonostante il glaucoma rappresenti una delle comorbidità oculari più comuni, l'esame del campo visivo può non essere attendibile non solo a

causa del nistagmo e dell'AAK, ma anche a causa dell'acuità visiva, spesso significativamente compromessa nell'aniridia congenita; nel caso dei bambini, inoltre, l'esecuzione dell'esame del campo visivo può risultare difficoltosa per il livello di collaborazione richiesto al paziente.

3.2 Follow-up

Per valutare la progressione della malattia nelle visite di follow-up, sono raccomandati i seguenti esami: misurazione dell'acuità visiva, valutazione della motilità e dell'allineamento oculare, valutazione della patologia corneale, della cataratta e del glaucoma. Questi sono i principali fattori che possono condurre nell'aniridia congenita allo sviluppo di grave compromissione visiva e cecità.

Nei bambini di età inferiore agli 8 anni, gli appuntamenti di follow-up dovrebbero essere programmati ogni 6 mesi, in particolare per la misurazione dei difetti refrattivi, dell'ambliopia, dell'allineamento oculare e per il monitoraggio della pressione intraoculare. Successivamente, gli appuntamenti di follow-up dovrebbero avere cadenza annuale.

Le fasi della diagnosi, della valutazione clinica e del follow-up sono riassunte nella Tabella 2.

Tabella 2. Riepilogo di diagnosi, valutazione clinica e follow-up.

Fase	Descrizione	Principali esiti/prevalenza
Segni clinici iniziali	Nistagmo, fotofobia, colorazione scura dell'iride, sguardo vagante, buftalmo, opacità corneale, leucocoria, microftalmia	Segni presenti alla nascita o nella prima infanzia
Anamnesi familiare	Se positiva, è fortemente raccomandata una valutazione precoce da parte del pediatra e dell'oftalmologo	2/3 autosomica dominante, 1/3 mutazioni de novo
Analisi genetica	Rileva le mutazioni di PAX6 (90% dei casi), identifica il rischio di tumore di Wilms o di sindrome di Gillespie	I test, se eseguiti tempestivamente, orientano la prognosi e lo screening
Valutazione sistemica	Visita pediatrica, ecografia renale, esame neurologico/RM in caso di ritardo dello sviluppo	Rischio di tumore di Wilms con delezioni di PAX6 e WT1; la RM consente di individuare anomalie cerebellari per la sindrome di Gillespie

Fase	Descrizione	Principali esiti/prevalenza
Valutazione oftalmologica	Anamnesi completa, palpebre, film lacrimale, cornea, iride, angolo, cristallino, fovea, nervo ottico	Ipoplasia foveale 79%–92%, ipoplasia del nervo ottico 11%–29%
Test funzionali	Acuità visiva, refrazione in cicloplegia, valutazione ortottica	Acuità visiva (AV) media negli adulti: 20/100–20/1000
Imaging	AS-OCT/UBM per le strutture anteriori, esame del fundus, OCT maculare	Per la classificazione in gradi dell'ipoplasia foveale, meglio l'OCT maculare
Monitoraggio PIO	Gonioscopia e PIO ogni 6 mesi, con correzione per lo spessore corneale	Prevalenza glaucoma >50% complessivamente; età media alla diagnosi ≈15 anni
Follow-up	<8 anni: ogni 6 mesi; ≥8 anni: 1 volta all'anno	La diagnosi precoce previene l'ambliopia e il glaucoma in stadio avanzato

Abbreviazioni: AS-OCT, tomografia a coerenza ottica del segmento anteriore; AV, acuità visiva; OCT, tomografia a coerenza ottica; PIO, pressione intraoculare; RM, risonanza magnetica; UBM, biomicroscopia ad ultrasuoni.

4 Trattamento medico e chirurgico

Attualmente esiste solo la possibilità di cure palliative (sollievo sintomatico) e non un trattamento curativo per l'aniridia congenita.

Oltre ai trattamenti specifici per le comorbidità, che saranno esaminati nei successivi paragrafi dedicati, la prima misura preventiva nell'aniridia è la valutazione regolare e la correzione dei difetti refrattivi. La Tabella 3 riassume i risultati e gli esiti dei trattamenti medici e chirurgici.

Tabella 3. Gestione medica e chirurgica dell'aniridia congenita.

Problema	Gestione medica	Opzioni chirurgiche/altro	Note
Errori di refrazione	Lenti (tinte/ fotocromatiche)	—	Migliorano la vista e la fotofobia, riducono il rischio di ambliopia
Ambliopia	Terapia occlusiva o penalizzazione con filtri di Ryser	Ausili per ipovedenti (ingranditori, sistemi telescopici, videoingranditori)	Migliori risultati nella prima infanzia; effetto limitato nell'ipoplasia foveale severa
Fotofobia	Lenti tinte/ fotocromatiche; evitare le lenti a contatto	PID	Il dispositivo protesico irideo (PID) aiuta a ridurre la fotofobia; rischi: progressione del glaucoma, insorgenza di glaucoma, progressione della AAK, perdita di cellule endoteliali
Occhio secco/ LSCD in fase iniziale	Lubrificanti, ciclosporina 0,1%, colliri di siero autologo/ allogénico	Lenti sclerali (non lenti a contatto)	Proteggono la superficie oculare e ritardano la progressione dell'LSCD

Problema	Gestione medica	Opzioni chirurgiche/altro	Note
LSCD/AAK avanzata	Terapia di supporto della superficie oculare	LSCT (KLAL, Ir-CLAL) Trapianto corneale ± LSCT Boston KPro	Miglioramento visivo modesto; elevato rischio di rigetto, peggioramento del glaucoma, estrusione; richiesta l'immunosoppressione
Glaucoma (fase iniziale)	Beta-bloccanti, prostaglandine, CA inibitori, evitare brimonidina <8-12 anni (causa letargia, sonnolenza)	—	Richiede introduzione graduale, la terapia farmacologica ritarda l'intervento chirurgico; prostaglandine efficaci ≥9 anni, beta-bloccanti di prima linea; sotto i 9 anni sono preferibili le formulazioni senza conservanti
Glaucoma (opzioni chirurgiche)	—	Impianto di Baerveldt Impianto di Ahmed trabeculectomia goniotomia	I dispositivi di drenaggio presentano gli esiti più favorevoli ma le evidenze sono limitate
Glaucoma (nelle fasi finali)	—	Ciclocrioterapia CPC a diodi	Rischio elevato di complicanze; terapia di ultima istanza
Cataratta	—	Chirurgia della cataratta con colorazione della capsula, capsuloressi di piccolo diametro	Ritardare l'intervento fino a opacità severa Rischio di esordio/ peggioramento del glaucoma, accelerazione dell'LSCD e scompenso endoteliale

Abbreviazioni: AAK, cheratopatia associata ad aniridia; CPC a diodi, ciclofotocoagulazione con laser a diodi; KLAL, allotrapianto cheratolimbare; Ir-CLAL, allotrapianto congiuntivo-limbare da donatore vivente consanguineo; LSCD, deficit di cellule staminali limbari; LSCT, trapianto di cellule staminali limbari; PID, dispositivo protesico irideo.

La valutazione dell'acuità visiva può risultare difficoltosa, in considerazione del nistagmo o dell'età del bambino, dell'estensione del moncone irideo, della presenza di ipoplasia foveale e del coinvolgimento del nervo ottico.

Le anomalie refrattive dovrebbero essere corrette mediante lenti correttive, tinte o fotocromatiche, al fine di ridurre la fotosensibilità. L'uso di lenti a contatto morbide è fortemente sconsigliato, per via dell'ipossia locale che si crea a livello della superficie oculare, in grado di innescare o accelerare il LSCD (Rossen et al., 2016).

In caso di ambliopia, la terapia occlusiva o la penalizzazione ottica secondo Ryser devono essere valutate tenendo conto del nistagmo, mentre gli ausili ottici per l'ipovisione risultano utili in caso di grave compromissione visiva (de Zárte & Tejedor, 2007; Perrault et al., 2023).

Gli approcci terapeutici per le comorbidità oculari nell'aniridia sono descritti di seguito.

4.1 Fotofobia

L'assenza parziale o totale dell'iride compromette la funzione di diaframma della pupilla, con conseguente aumento della sensibilità alla luce, che causa una riduzione della visione, ma anche fastidio, dolore e cefalea.

La gestione della fotofobia, che di solito peggiora con l'età, può essere facilitata dall'uso di lenti tinte o fotocromatiche. L'uso di qualsiasi tipo di lente a contatto (colorata, tinta o protesica) dovrebbe essere sconsigliato, per via delle condizioni precarie della superficie oculare, nonostante la loro capacità di ridurre la sensibilità alla luce e di migliorare l'aspetto estetico. Le lenti sclerali, che, diversamente dalle lenti a contatto, non entrano a contatto con la sclera, possono risultare vantaggiose.

Offre ulteriori opzioni la chirurgia intraoculare, con l'impiego di dispositivi protesici irideali (PID) come il diaframma iride-cristallino (ILD), il PID basato su anello di tensione capsulare (CTR-based PID) e l'iride artificiale personalizzata (AI), (Romano et al., 2023).

Per quanto riguarda i produttori e l'attuale disponibilità sul mercato dei PID, nel caso dell'ILD, esiste un ILD acrilico pieghevole con marchio CE, ma non approvato dalla FDA, prodotto da Reper (Reper-NN Ltd., Nižnij Novgorod, Russia) e distribuito in Europa da Ophtec (Ophtec BV, Groninga, Paesi Bassi); nel caso dell'iride artificiale è disponibile la CustomFlex (HumanOptics AG, Erlangen,

Germania) che, commercializzata dal 2002 come dispositivo su misura, ha ottenuto il marchio CE nel 2011 e l'approvazione della FDA nel 2018.

L'iride artificiale prodotta da BrightOcular (Stellar Devices, New York, Stati Uniti) non ha ottenuto né l'approvazione della FDA né il marchio CE e, se impiantata in occhi sani, è associata a gravi complicanze oculari, tra cui uveite, glaucoma e scompenso corneale, con possibile esito di cecità (Ghaffari et al., 2021; Koaik et al., 2018; Mansour et al., 2016; Mathew et al., 2019; Mednick et al., 2018; Shalash & el Bahrawy, 2020; Varna-Tigka et al., 2020).

È stato dimostrato che i PID riducono la fotofobia, con una riduzione dei sintomi del 96% nel caso dell'iride artificiale CustomFlex e del 90% nel caso dell'ILD, e sono inoltre associati a un aumento dell'acuità visiva nel 62,5% dei pazienti, con un grado di miglioramento generalmente limitato a 2-3 righe di acuità visiva logMAR (Romano et al., 2023).

Le complicanze dopo impianto di PID comprendono la progressione del glaucoma nei pazienti con glaucoma preesistente (58,9%), il glaucoma secondario (27,6%), la progressione dell'AAK (27%), il decentramento della protesi (10,6%) e la perdita di cellule endoteliali (9%, riferita solo con l'ILD) (Romano et al., 2023).

La valutazione dell'efficacia dei PID in termini di miglioramento dell'acuità visiva andrebbe tuttavia evitata, poiché qualsiasi guadagno visivo è molto probabilmente correlato all'intervento di cataratta eseguito contemporaneamente all'impianto del PID, anziché alla protesi iridea stessa (Romano et al., 2023).

L'impianto di PID dovrebbe essere valutato con estrema attenzione e non proposto come trattamento chirurgico di prima linea, poiché nella maggior parte dei casi i rischi superano i potenziali benefici. Un counseling dettagliato con i pazienti è pertanto della massima importanza.

4.2 Superficie oculare

4.2.1 Occhio secco

L'impiego di lubrificanti privi di conservanti è raccomandato ai primi segni di AAK individuati in occasione della valutazione oftalmologica, generalmente nei lattanti e nei bambini piccoli.

Nei casi più avanzati di occhio secco, ulteriori misure sono l'uso di ciclosporina 0,1% o di colliri di siero allogenico/autologo (Deshmukh et al., 2021; Farah et al., 2021; Jones et al., 2017; López-García et al., 2008; Yazdanpanah et al., 2020).

Le lenti sclerali possono essere utili, poiché non sono a diretto contatto con la cornea né con il limbus e proteggono la cornea mantenendo l'occhio lubrificato; tuttavia, possono essere difficili da adattare all'occhio del paziente (Yazdanpanah et al., 2020). Data l'importanza del film lacrimale nella protezione della superficie oculare e nella prevenzione delle complicanze corneali, occorre dare priorità alla stabilizzazione e alla promozione di un film lacrimale sano nei pazienti con aniridia in generale, ma soprattutto in vista di interventi chirurgici oculari o corneali programmati.

4.2.2 Complicanze corneali

Le anomalie corneali sono un reperto comune nei pazienti affetti da aniridia congenita in considerazione dell'AAK progressiva che, nello stadio più avanzato, esita in opacizzazione corneale totale e neovascolarizzazione corneale (Latta et al., 2021). Sebbene rara, alla nascita, può manifestarsi la sclerocornea (Alharbi et al., 2021).

Il trattamento chirurgico delle anomalie corneali presenta un elevato rischio di insuccesso a causa dell'infiammazione cronica, della neovascolarizzazione e dell'LSCT sottostanti presenti nell'AAK (van Velthoven et al., 2023).

La gestione dell'LSCT mediante trapianto di cellule staminali limbari (LSCT), sotto forma di allotrapianto cheratolimbare (KLAL) e di allotrapianto congiuntivo-limbare da donatore vivente consanguineo (Ir-CLAL), presenta, secondo la letteratura, un tasso di successo a 5 anni compreso tra il 25% e l'81,4% (Jacobson et al., 2022; Movahedan et al., 2017; Yazdanpanah et al., 2020). L'ampia variabilità dei risultati può essere riconducibile ai diversi stadi di AAK in cui è stato eseguito l'LSCT (Yazdanpanah et al., 2020) e alle diverse definizioni di successo clinico; è importante notare altresì la mancanza di studi controllati. Inoltre, l'LSCT nei pazienti con aniridia congenita non può essere di tipo autologo, data la bilateralità della malattia, e richiede un'immunosoppressione sistemica permanente per prevenire il rigetto del tessuto allogenico (Yazdanpanah et al., 2020). Anche tecniche più recenti, come il trapianto di cellule epiteliali limbari HLA compatibili coltivate, hanno prodotto esiti generalmente scarsi nell'aniridia congenita (Behaegel et al., 2022).

Come per l'LSCT, in assenza di un confronto tra sottogruppi in base agli stadi di AAK, la gestione delle opacità corneali con trapianto di cornea (in concomitanza con l'LSCT o successivamente) determina un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 43-50%, mentre con la cheratoprotesi di Boston (KPro) il tasso di ritenzione a 3-5 anni è di circa l'80% (Jacobson et al., 2022; Yazdanpanah et al., 2020).

Tuttavia, il successo anatomico di LSCT, PKP e KPro non si traduce di solito in un miglioramento clinicamente significativo dell'acuità visiva, che è in genere modesto nel migliore dei casi; questo aspetto andrebbe valutato con attenzione rispetto al carico che comportano queste procedure per i pazienti e al rischio di complicanze, tra cui l'immunosoppressione sistemica a lungo termine (LSCT, PKP, KPro), il peggioramento del glaucoma (PKP e KPro), la formazione di membrana retroprotesica, l'endoftalmite e l'estrusione (KPro). (Jacobson et al., 2022; Viberg et al., 2023; Yazdanpanah et al., 2020).

Alla luce di quanto esposto, la decisione di eseguire queste procedure non è di routine e va valutata attentamente caso per caso (Viberg et al., 2023), e solo dopo un colloquio informativo che preveda una comunicazione chiara dei rischi e dei risultati realistici ai pazienti e ai rispettivi caregiver.

4.3 Glaucoma

Nei pazienti con aniridia congenita il trattamento del glaucoma è storicamente considerato complesso, con una prognosi sfavorevole (Balekudaru et al., 2017; Landsend et al., 2021).

Considerando la prevalenza, stimata tra il 43% e il 70%, più di metà dei pazienti con aniridia sviluppa glaucoma rendendo necessario un monitoraggio costante della pressione intraoculare e un trattamento medico e chirurgico appropriato dall'infanzia all'età adulta (Landsend et al., 2021).

Come accennato, la disgenesia dell'angolo iridocorenale e del trabecolato è la principale causa di glaucoma nell'aniridia (Grant & Walton, 1974; Swanner et al., 2004), glaucoma che può risultare difficile da trattare con i colliri e che spesso richiede un intervento chirurgico, sebbene la chirurgia del glaucoma sia spesso di difficile esecuzione (Swanner et al., 2004).

Nonostante le anomalie del segmento anteriore, il trattamento medico rimane quello di prima linea nei bambini più grandi e negli adolescenti. Il trattamento medico del glaucoma deve essere introdotto gradualmente e mantenuto il più a lungo possibile, per ritardare la necessità dell'intervento chirurgico. Possono essere utilizzate tutte le classi di farmaci antiglaucomatosi per uso topico: beta-bloccanti, analoghi delle prostaglandine e inibitori dell'anidrasi carbonica. La mancanza di studi clinici randomizzati e la difficoltà di condurli, data la rarità dell'aniridia congenita, rendono complessa la raccomandazione di una classe di farmaci antiglaucomatosi rispetto a un'altra. Nella popolazione generale, le prostaglandine rappresentano il trattamento di prima linea dei pazienti adulti ed esercitano anche un significativo effetto ipotensivo sulla pressione oculare nei

bambini di età compresa tra i 9 e i 13 anni, mentre nei bambini di età inferiore ai 9 anni il trattamento di prima linea è rappresentato dai beta-bloccanti (Coppens et al., 2009; Enyedi & Freedman, 2002).

Una specifica classe di farmaci antiglaucomatosi, l'agonista dei recettori alfa-2 adrenergici brimonidina tartrato, è controindicata nei soggetti di età inferiore agli 8 anni e dovrebbe essere evitata fino ai 12 anni, in quanto può avere frequenti effetti collaterali che comprendono eccessiva sonnolenza e letargia (76%), prurito e strofinamento oculare (49%), e sensazione di puntura di spilli e bruciore oculare (39%) (Al-Shahwan et al., 2005). Farmaci privi di conservanti sono sempre raccomandati se la classe terapeutica lo consente, in quanto nell'aniridia congenita la superficie oculare è già compromessa e i conservanti rappresentano un'ulteriore fonte di tossicità nei suoi confronti.

In molti casi, nel tempo, il trattamento medico non è più sufficiente a controllare adeguatamente la pressione intraoculare rendendo necessario intervenire chirurgicamente sul glaucoma. Le opzioni chirurgiche comprendono: goniectomia (profilattica e terapeutica), trabeculectomia e dispositivi di drenaggio del glaucoma (Landsend et al., 2021).

Tra queste tecniche, quelle che sembrano avere un maggiore tasso di successo (>63%) rispetto alle altre sono i dispositivi di drenaggio oculare, sebbene per quanto riguarda l'aniridia congenita la letteratura sia molto limitata (Jacobson et al., 2022).

In particolare, l'impianto di Baerveldt sembra essere più efficace, con un tasso di successo ($PIO \leq 21$ mmHg) del 74%, rispetto al 63% dell'impianto di Ahmed, al 24% della trabeculectomia associata a un farmaco antifibrotico e al 33% della goniectomia (Jacobson et al., 2022).

Per quanto riguarda la goniectomia profilattica, questa deve essere eseguita prima dell'esordio del glaucoma ed è associata al rischio di danni al cristallino e alla cornea. Ad oggi la goniectomia non dovrebbe essere considerata un valido approccio terapeutico per via del limitato numero di studi in cui viene applicata nell'aniridia (Chen, 1999; Grant & Walton, 1974; Walton, 1986).

I trattamenti laser circlodistruttivi, come la ciclocrioterapia e la ciclofotocoagulazione con laser a diodi, non sono indicati e devono essere presi in considerazione solo come ultima istanza. La ciclocrioterapia era associata a una bassa percentuale di casi (solo il 25%) che ottenevano una $PIO < 21$ mmHg, con un tasso maggiore di complicanze (ftisi e distacco di retina) rispetto ad altri casi di glaucoma pediatrico (Wiggins, 1992).

La ciclofotocoagulazione con laser a diodi era invece associata a una maggiore frequenza di successo (50%) (Blake, 1952; Jacobson et al., 2022), tuttavia mancano informazioni sul follow-up o eventuali complicanze (Blake, 1952). Inoltre, l'effetto sulla riduzione di pressione può essere solo temporaneo (Sbordone et al., 2013).

La mancanza di studi sull'utilizzo di trattamenti laser non distruttivi come la trabeculoplastica laser selettiva (SLT) nell'aniridia congenita è particolarmente marcata. Per questo motivo la SLT non può essere presa in considerazione come opzione terapeutica. Analogamente, la chirurgia mininvasiva del glaucoma e i relativi dispositivi, pur rappresentando un approccio nuovo e promettente nella popolazione generale, manca di evidenze nei pazienti con aniridia congenita.

4.4 Cataratta

Come già accennato, la cataratta è un reperto comune nei pazienti affetti da aniridia congenita, con una prevalenza stimata che arriva al 90% (Edén et al., 2014; Park et al., 2010). Ciononostante, la chirurgia di cataratta dovrebbe essere postposta fino a quando l'opacità del cristallino non diventa severa, per due motivi.

Il primo è che il contributo della cataratta nel determinare l'acuità visiva nell'aniridia congenita è significativo solo in casi di cataratta avanzata, visto che è l'ipoplasia foveale ad essere la principale causa di compromissione visiva severa. Pertanto, quando l'opacità è da lieve a moderata l'intervento chirurgico può non essere richiesto. Ecco perché è raro che nei bambini l'intervento chirurgico sia necessario, mentre negli adulti può offrire maggiori vantaggi.

Il secondo motivo per rimandare la chirurgia della cataratta è il maggior rischio di complicanze nell'aniridia: l'intervento può infatti indurre l'esordio di un glaucoma o peggiorare un glaucoma già presente, accelerare l'AAK e provocare uno scompenso endoteliale corneale (Náray et al., 2025; Romano et al., 2023).

Non è tuttavia noto se queste complicanze siano correlate alla chirurgia di cataratta e/o al simultaneo impianto di iride artificiale, per via della mancanza di studi comparativi.

Sul piano procedurale, la chirurgia della cataratta è più impegnativa nell'aniridia congenita, in quanto si associa di solito a una maggiore debolezza zonulare e a un minore spessore (<8 µm) e a una maggiore fragilità della capsula anteriore. Ne deriva un aumento del rischio non solo di estensione periferica della capsuloressi, ma anche di lacerazioni della capsula anteriore durante

la manipolazione del cristallino (Neuhann & Neuhann, 2010; Schneider et al., 2003).

Alla luce di quanto sopra, la capsuloressi dovrebbe essere eseguita colorando la capsula e utilizzando dispositivi per la viscochirurgia oftalmica coesivi. Per quanto riguarda il diametro della capsuloressi, in presenza di una capsula più fragile può essere opportuno ridurlo, così da limitare il rischio di estensione periferica; occorre tuttavia considerare due fattori (Neuhann & Neuhann, 2010). Il primo è lo stato profibrotico nei pazienti con aniridia congenita, con conseguente maggior rischio di scatenare la fibrosi se si verificano fimosi della capsula anteriore e interferenza con l'ottica della lente intraoculare (Neuhann & Neuhann, 2010). Il secondo fattore è la possibilità di iniettare contestualmente nel sacco capsulare una protesi iridea flessibile su misura, poiché una capsuloressi più ampia renderebbe più agevole l'impianto (Amaral & Snyder, 2022; Neuhann & Neuhann, 2010).

5 Gestione paramedica del deficit visivo

I pazienti con aniridia congenita traggono beneficio da una presa in carico globale, in cui sono coinvolti attivamente sia i professionisti non medici sia i pazienti stessi.

Il primo passo consiste nel garantire che i pazienti (e, nel caso dei bambini, i genitori o i familiari) siano pienamente consapevoli della propria condizione e di come questa possa influire sulla vita quotidiana e sulla qualità di vita.

L'educazione del paziente dovrebbe concentrarsi innanzitutto sull'addestramento all'uso degli ausili riabilitativi per il deficit visivo. Nel caso di adulti e adolescenti, si tratta di formare il paziente e di verificarne le conoscenze; nel caso di bambini piccoli, di formare ed educare i familiari. L'educazione del paziente è inoltre necessaria per comunicare le potenziali complicanze dell'aniridia, quali ptosi, nistagmo, fotofobia, glaucoma, cataratta, aplasia foveale, ipoplasia del nervo ottico o maculare ed ectopia del cristallino. Una buona comunicazione medico-paziente è importante anche quando si valutano opzioni terapeutiche che comprendono interventi potenzialmente rischiosi con possibilità di successo parziali o limitate.

L'educazione e la riabilitazione precoci per i problemi visivi sono gestite da un'équipe specialistica. Le misure di educazione del paziente richiedono il coordinamento tra diversi professionisti sanitari e associazioni di pazienti, che possono lavorare con il paziente individualmente o attraverso un'educazione di gruppo. Un approccio coordinato tra i diversi professionisti è preferibile a una successione di azioni isolate.

Il deficit visivo e la fotofobia tipici dell'aniridia congenita determinano una disabilità visiva che comporta difficoltà nella mobilità e negli spostamenti, nella comunicazione, nell'apprendimento, nelle abilità motorie fini e nell'autonomia, con ripercussioni sulle attività della vita personale, scolastica, professionale, sociale, culturale e sportiva. Occorre ricordare che l'aniridia da PAX6 può associarsi ad anomalie dello sviluppo e ad altre alterazioni extraoculari che, sommandosi a quelle oculari, possono incidere pesantemente sulla qualità di vita.

Gli ortottisti possono affiancare gli oftalmologi nella valutazione dell'acuità visiva e supportare i pazienti nell'utilizzo ottimale della capacità visiva residua, nonché nello sviluppo di strategie compensative e di adattamento alla disabilità visiva

Questo obiettivo può essere raggiunto, per esempio, con ausili per ipovedenti, utili sia nei bambini sia negli adulti. L'obiettivo degli ausili ottici per la visione da vicino dovrebbe essere quella di consentire la lettura di caratteri N4 o N2, utilizzando, ad esempio, lenti d'ingrandimento palmari, microscopi o sistemi telescopici, videoingranditori o software di ingrandimento del testo. Gli ausili non ottici comprendono libri a caratteri grandi, leggi, piani inclinati, lampade da scrivania con tubi fluorescenti (evitando se possibile le lampadine LED), guide per la scrittura, pennarelli neri e lenti correttive tinte (a campo intero o ridotto, più scure all'esterno e più chiare all'interno).

Gli ausili ottici per la visione da lontano possono essere utilizzati occasionalmente in situazioni statiche, per esempio per leggere il nome di una via con un telescopio monoculare 6×-8×.

Nelle attività all'aperto sono vivamente raccomandate lenti correttive fotocromatiche o di categoria 4 per la protezione dai raggi UVA e UVB. I bambini con aniridia si adattano facilmente a indossare questi tipi di lenti e possono frequentare la scuola con un solo paio di occhiali, il che è pratico per genitori e insegnanti. I difetti refrattivi vanno rilevati e monitorati, perché gli adulti con aniridia possono presentarsi alla visita oftalmologica di controllo senza lenti correttive. Gli istruttori di orientamento e mobilità insegnano ai pazienti a sfruttare al meglio l'acuità visiva residua e li guidano a comprendere e percorrere gli ambienti quotidiani, così da spostarsi in sicurezza sia negli spazi interni sia in quelli esterni. I terapisti della riabilitazione sono altri professionisti che guidano i pazienti nello svolgimento delle attività della vita quotidiana con l'obiettivo di favorirne l'autonomia individuale, sociale e professionale (Bremond-Gignac et al., 2022).

6 Studi clinici in corso

Sono stati condotti, o sono in corso, diversi studi clinici per valutare potenziali trattamenti per l'aniridia e le relative complicanze associate. Lo studio NCT02647359 è uno studio di fase II, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, che valuta la sicurezza e l'efficacia di ataluren in pazienti con aniridia causata da mutazioni non senso. È stata sviluppata una formulazione di ataluren in collirio, che nei test ha dato esito positivo (Djayet et al., 2020). Un'estensione in aperto di questo studio è inoltre registrata con il codice NCT04117880 e si concentra sulla sicurezza sistemica e oculare a lungo termine. Un altro studio significativo è l'NCT05044598, uno studio di fase I/II, il primo condotto sull'uomo, che esplora l'uso di RAFT-OS, un nuovo prodotto di ingegneria tissutale a base di cellule epiteliali e stromali limbari, finalizzato a trattare l'AAK in fase avanzata.

Nell'insieme, questi studi riflettono gli sforzi in corso per migliorare le opzioni di gestione dell'aniridia attraverso approcci sia farmacologici sia rigenerativi.

7 Conclusione

L'aniridia congenita è un disturbo panoculare complesso che interessa la maggior parte delle strutture oculari e può presentare anche manifestazioni sistemiche. A causa di questa complessità, la gestione dei pazienti è impegnativa e richiede un approccio multidisciplinare, con la collaborazione di professionisti sia medici sia non medici.

Alla luce degli esiti noti dei trattamenti per le comorbidità oculari nell'aniridia congenita, per il glaucoma esiste un obiettivo preciso, mentre per le altre procedure complesse (PID, KPro, LSCT e trapianto di cornea) il miglioramento dell'acuità visiva non dovrebbe essere considerato l'obiettivo principale e la scelta di ulteriori procedure dovrebbe basarsi sulle difficoltà vissute dai pazienti a causa della sintomatologia.

Dato che nell'aniridia congenita la principale causa di deficit visivo è l'ipoplasia foveale e, negli stadi più avanzati, l'AAK, il miglioramento dell'acuità visiva dopo numerose procedure è di solito modesto e il rapporto rischi/benefici deve essere valutato con attenzione. Potrebbe essere più vantaggioso concentrarsi sul miglioramento dei sintomi e della qualità di vita correlata alla salute, eventualmente misurata con questionari standardizzati, anziché concentrarsi esclusivamente sull'obiettivo del miglioramento dell'acuità visiva (Hoxha et al., 2025; Landsend et al., 2024).

Un altro aspetto da considerare è che la letteratura scientifica sull'aniridia congenita è attualmente priva di studi controllati randomizzati che forniscano un elevato livello di evidenza. Tale evidenza, tuttavia, sarebbe difficile da ottenere per ragioni etiche, poiché sarebbe necessario negare un trattamento potenzialmente vantaggioso. Inoltre, l'eterogeneità e l'elevata variabilità del quadro clinico dei pazienti con aniridia congenita rende difficili gli studi comparativi, anche in considerazione della presenza di molteplici comorbidità oculari. Con queste linee guida ci siamo proposti di offrire una panoramica aggiornata sulla pratica clinica attuale e sulle raccomandazioni relative alla gestione dei pazienti con aniridia congenita, un aggiornamento sulle attuali opzioni di trattamento e relativi esiti e indicazioni su come impostare un piano completo di cura e gestione da parte di professionisti medici e non medici.

Ringraziamenti

Queste linee guida sono state sviluppate in collaborazione con il Gruppo di lavoro sulle linee guida cliniche della COST Action CA-18116 dell'Unione Europea 'ANIRIDIA-NET', con Aniridia-Europa e il Gruppo di lavoro Geniris.

Membri del Gruppo di lavoro sulle linee guida cliniche della COST Action CA-18116 'ANIRIDIA NET' dell'Unione Europea: Miriam Barbany (Institut de Microcirurgia Ocular, Barcellona, Spagna), Claus Cursiefen (Department of Ophthalmology, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Colonia, Germania), Stefano Ferrari (Fondazione Banca Degli Occhi Del Veneto ETS, Venezia, Italia), Francisco Figueiredo (Department of Ophthalmology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, and Bioscience Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Regno Unito), Christina Grupcheva (Department of Ophthalmology and Visual Science, Varna Medical University, Varna, Bulgaria), Jesper Hjortdal (Department of Ophthalmology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Danimarca), Elke Kreps (Ghent University Hospital, Ghent, Belgium), Erlend Landsend (Department of Ophthalmology, Oslo University Hospital, Oslo, Norvegia), Laura Muring (Eye Clinic and Genetics and Personalized Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia), Hilde Pedersen (National Centre for Optics, Vision and Eye Care, Faculty of Health and Social Sciences, University of South-Eastern Norway, Kongsberg, Norvegia), Nora Szentmáry (Dr. Rolf M. Schwiete Center for Limbal Stem Cell and Congenital Aniridia Research, Saarland University, Homburg/Saar, Germania), Bogumil Wowra (Chair and Clinical Department of Ophthalmology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, Katowice, Polonia).

Aniridia-Europa e Gruppo di lavoro Geniris: Sophie Valleix (INSERM U1138, Centre de Recherche Des Cordeliers, Sorbonne Paris Cité University, Parigi, Francia), Juan Álvarez de Toledo (Oftalvist Barcelona, 08017 Barcellona, Spagna), James Lauderdale (Department of Cellular Biology, The University of Georgia, Athens, Georgia, USA), Tor Paaske Utheim (Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital, Oslo, Norvegia), Paolo Rama (Department of Ophthalmology, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia).

Autori e affiliazioni

Davide Romano 1,2 · Vito Romano 3 · Alejandra Daruich 4,5 · Giulio Ferrari 6 · Matthieu Robert 4 · Francesco Semeraro 4 · Neil Lagali 7 · Dominique Bremond-Gignac 4,5 · Gruppo di lavoro sulle linee guida cliniche ANIRIDIA-NET · Gruppo di lavoro Aniridia-Europa e Geniris

1. St. Paul's Eye Unit, Department of Corneal Diseases, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, Regno Unito

2. Department of Eye and Vision Sciences, University of Liverpool, Liverpool, Regno Unito

3. Eye Clinic, ASST Spedali Civili di Brescia, Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences, and Public Health, Università degli studi di Brescia, Brescia, Italia

4. Ophthalmology Department, Necker-Enfants Malades University Hospital, AP-HP, Paris Cité University, Parigi, Francia

5. INSERM, UMRS1138, Team 17, da Physiopathology of Ocular Diseases to Clinical Development, Sorbonne Paris Cité University, Centre de Recherche des Cordeliers, Parigi, Francia

6. Division of Neuroscience, Cornea and Ocular Surface Disease Unit, Eye Repair Lab, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italia

7. Department of Biomedical and Clinical Sciences, Linköping University, Linköping, Svezia

Davide Romano e Vito Romano hanno contribuito in parti eguali a questo studio.

Corrispondenza

Davide Romano, St. Paul's Eye Unit, Department of Corneal Diseases, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, Regno Unito. Email: davide.romano.md@gmail.com

Dominique Bremond-Gignac, Ophthalmology Department, Necker-Enfants Malades University Hospital, AP-HP, Paris Cité University, Parigi, Francia. Email: dominique.bremond@aphp.fr

ORCID

Davide Romano <https://orcid.org/0000-0002-8961-242X>

Vito Romano <https://orcid.org/0000-0002-5148-7643>

Alejandra Daruich <https://orcid.org/0000-0001-7907-4325>

Giulio Ferrari <https://orcid.org/0000-0001-6474-9908>

Neil Lagali <https://orcid.org/0000-0003-1079-4361>

Bibliografia

- Alafaleq, M., Sordello, L. & Bremond-Gignac, D. (2023) Congenital aniridia and ocular motility. *American Journal of Ophthalmology*, 247, 145–151.
- Alexander, J.L., Wei, L., Palmer, J., Darras, A., Levin, M.R., Berry, J.L. et al. (2021) A systematic review of ultrasound biomicroscopy use in pediatric ophthalmology. *Eye*, 35, 265–276.
- Alharbi, S., Albishri, A. & Owaidhah, O. (2021) Rare association of aniridia with congenital aphakia and secondary glaucoma. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 35, 360–361.
- Al-Shahwan, S., Al-Torbak, A.A., Turkmani, S., Al-Omran, M., Al-Jadaan, I. & Edward, D.P. (2005) Side-effect profile of brimonidine tartrate in children. *Ophthalmology*, 112, 2143.e1–2143.e7.
- Amaral, H.L. & Snyder, M.E. (2022) In-the-bag injection and overfold technique for custom flexible prosthetic iris prostheses. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 48, 634–636.
- Badawi, A.H., Al-Muhaylib, A.A., Al Owaifeer, A.M., Al-Essa, R.S. & Al-Shahwan, S.A. (2019) Primary congenital glaucoma: an updated review. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 33, 382–388.
- Bălănescu, R.N., Băetu, A.E., Moga, A.A. & Bălănescu, L. (2022) Role of ultrasonography in the diagnosis of Wilms' tumour. *Children*, 9, 1252.
- Balekudaru, S., Sankaranarayanan, N. & Agarkar, S. (2017) Prevalence, incidence, and risk factors for the development of glaucoma in patients with aniridia. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 54, 250–255.
- Behaegel, J., Tassignon, M.-J., Lagali, N., Consejo, A., Koppen, C. & Ní Dhubhghaill, S. (2022) Outcomes of human leukocyte antigen-matched allogeneic cultivated limbal epithelial transplantation in aniridia-associated keratopathy—a single-center retrospective analysis. *Cornea*, 41, 69–77.

- Blake, E.M. (1952) The surgical treatment of glaucoma complicating congenital aniridia. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 50, 47–53.
- Blanco-Kelly, F., Tarilonte, M., Villamar, M., Damián, A., Tamayo, A., Moreno-Pelayo, M.A. et al. (2021) Genetics and epidemiology of aniridia: updated guidelines for genetic study. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 96(Suppl 1), 4–14.
- Bremond-Gignac, D., Copin, H. & Benkhalifa, M. (2018) Corneal epithelial stem cells for corneal injury. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18, 997–1003.
- Bremond-Gignac, D., Robert, M., Daruich, A., Borderie, V., Chiambaretta, F., Valleix, S. et al. (2022) [National protocol for diagnosis and care of congenital aniridia: summary for the attending physician]. *Journal Français d’Ophtalmologie*, 45, 647–652.
- Chen, T.C. (1999) Goniosurgery for prevention of aniridic glaucoma. *Archives of Ophthalmology*, 117, 1144–1148.
- Cooke, A., Smith, D. & Booth, A. (2012) Beyond PICO: the SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. *Qualitative Health Research*, 22, 1435–1443.
- Coppens, G., Stalmans, I., Zeyen, T. & Casteels, I. (2009) The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 46, 12–18.
- Csidey, M., Csorba, A., Kormányos, K., Náray, A., Kéki-Kovács, K., Németh, O. et al. (2025) Examination of the corneal endothelium in patients with congenital aniridia with a PAX6 mutation using in vivo confocal laser scanning microscopy. *Cornea*, 44, 324–331.
- Csorba, A., Kormányos, K., Csidey, M., Náray, A., Kovács, K., Németh, O. et al. (2024) Examination of subbasal nerve plexus and central corneal stromal microstructure in subjects with congenital aniridia, using in vivo confocal laser scanning microscopy. *Current Eye Research*, 49, 582–590.
- Dada, T., Sihota, R., Gadia, R., Aggarwal, A., Mandal, S. & Gupta, V. (2007) Comparison of anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy for assessment of the anterior segment. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 33, 837–840.
- Daruich, A., Duncan, M., Robert, M.P., Lagali, N., Semina, E.V., Aberdam, D. et al. (2022) Congenital aniridia beyond black eyes: from phenotype and novel genetic mechanisms to innovative therapeutic approaches. *Progress in Retinal and Eye Research*, 101, 133.

- Daruich, A., Robert, M.P., Leroy, C., De Vergnes, N., Beugnet, C., Malan, V. et al. (2022) Foveal hypoplasia grading in 95 cases of congenital aniridia: correlation to phenotype and PAX6 genotype. *American Journal of Ophthalmology*, 237, 122–129.
- de Zárata, B.R. & Tejedor, J. (2007) Current concepts in the management of amblyopia. *Clinical Ophthalmology*, 1, 403–414.
- Dentel, A., Ferrari, M., Robert, M.P., Valleix, S., Bremond-Gignac, D. & Daruich, A. (2023) Optical coherence tomography angiography assessment in congenital aniridia. *American Journal of Ophthalmology*, 253, 44–48.
- Dentel, A., Madani, M.B., Robert, M.P., Valleix, S., Brémond-Gignac, D. & Daruich, A. (2024) Optic disc hypoplasia assessment in PAX6-related aniridia. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 44, 540–544.
- Deshmukh, R., Ting, D.S.J., Elsahn, A., Mohammed, I., Said, D.G. & Dua, H.S. (2021) Real-world experience of using ciclosporin-A 0.1% in the management of ocular surface inflammatory diseases. *British Journal of Ophthalmology*, 106(8), 1087–1092.
- Djayet, C., Bremond-Gignac, D., Touchard, J., Secretan, P.H., Vidal, F., Robert, M.P. et al. (2020) Formulation and stability of ataluren eye drop oily solution for aniridia. *Pharmaceutics*, 13, 7.
- Duncan, M.K., Daruich, A., Valleix, S. & Bremond-Gignac, D. (2024) Reduction of lens size in PAX6-related aniridia. *Experimental Eye Research*, 238, 109746.
- Edén, U., Lagali, N., Dellby, A., Utheim, T.P., Riise, R., Chen, X. et al. (2014) Cataract development in Norwegian patients with congenital aniridia. *Acta Ophthalmologica*, 92, e165–e167.
- Enyedi, L.B. & Freedman, S.F. (2002) Latanoprost for the treatment of pediatric glaucoma. *Survey of Ophthalmology*, 47, S129–S132.
- Farah, C.J., Fries, F.N., Latta, L., Käsmann-Kellner, B. & Seitz, B. (2021) An attempt to optimize the outcome of penetrating keratoplasty in congenital aniridia-associated keratopathy (AAK). *International Ophthalmology*, 41, 4091–4098.
- Gerber, S., Alzayady, K.J., Burglen, L., Brémond-Gignac, D., Marchesin, V., Roche, O. et al. (2016) Recessive and dominant de novo ITPR1 mutations cause Gillespie syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 98, 971–980.
- Ghaffari, R., Aldave, A.J., Al-Hashimi, S. & Miller, K.M. (2021) Complications of cosmetic artificial iris implantation and post explantation outcomes. *American Journal of Ophthalmology*, 226, 156–164.

- Grant, M.K., Bobilev, A.M., Branch, A. & Lauderdale, J.D. (2021) Structural and functional consequences of PAX6 mutations in the brain: implications for aniridia. *Brain Research*, 1756, 147283.
- Grant, W.M. & Walton, D.S. (1974) Progressive changes in the angle in congenital aniridia, with development of glaucoma. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 72, 207–228.
- Hall, H.N., Williamson, K.A. & FitzPatrick, D.R. (2019) The genetic architecture of aniridia and Gillespie syndrome. *Human Genetics*, 138, 881–898.
- Hingorani, M., Williamson, K.A., Moore, A.T. & van Heyningen, V. (2009) Detailed ophthalmologic evaluation of 43 individuals with PAX6 mutations. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50, 2581.
- Hoxha, Z., Fries, F.N., Hecker, D., Seitz, B., Käsmann-Kellner, B., Náray, A. et al. (2025) Standardized assessment of health-related quality of life in patients with congenital aniridia. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 242, 228–239.
- Idrees, F., Vaideanu, D., Fraser, S.G., Sowden, J.C. & Khaw, P.T. (2006) A review of anterior segment dysgeneses. *Survey of Ophthalmology*, 51, 213–231.
- Jacobson, A., Mian, S.I. & Bohnsack, B.L. (2022) Clinical outcomes and visual prognostic factors in congenital aniridia. *BMC Ophthalmology*, 22, 235.
- Jones, L., Downie, L.E., Korb, D., Benitez-del-Castillo, J.M., Dana, R., Deng, S.X. et al. (2017) TFOS DEWS II management and therapy report. *The Ocular Surface*, 15, 575–628.
- Karadag, R., Rapuano, C.J., Hammersmith, K.M. & Nagra, P.K. (2020) Causes of congenital corneal opacities and their management in a tertiary care center. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 83, 98–102.
- Kit, V., Cunha, D.L., Hagag, A.M. & Moosajee, M. (2021) Longitudinal genotype–phenotype analysis in 86 patients with PAX6-related aniridia. *JCI Insight*, 6, e148406.
- Koaik, M.K., Mansour, A.M., Saad, A. & Farah, S.G. (2018) BrightOcular® cosmetic iris implant: a spectrum from tolerability to severe morbidity. *Case Reports in Ophthalmology*, 9, 395–400.
- Kuang, L., Zhang, M., Wang, T., Huang, T., Li, J., Gan, R. et al. (2023) The molecular genetics of anterior segment dysgenesis. *Experimental Eye Research*, 234, 109603.

- Lagali, N., Edén, U., Utheim, T.P., Chen, X., Riise, R., Dellby, A. et al. (2013) In vivo morphology of the limbal palisades of Vogt correlates with progressive stem cell deficiency in aniridia-related keratopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54, 5333–5342.
- Lagali, N., Fagerholm, P., Montan, P. & Tornqvist, K. (2023) Congenital Aniridia: Sweden guidelines. <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/kongenital-aniridi/>.
- Lagali, N., Wowra, B., Dobrowolski, D., Utheim, T.P., Fagerholm, P. & Wylegala, E. (2018) Stage-related central corneal epithelial transformation in congenital aniridia-associated keratopathy. *The Ocular Surface*, 16, 163–172.
- Lagali, N., Wowra, B., Fries, F.N., Latta, L., Moslemani, K., Utheim, T.P. et al. (2020a) PAX6 mutational status determines aniridia-associated keratopathy phenotype. *Ophthalmology*, 127, 273–275.
- Lagali, N., Wowra, B., Fries, F.N., Latta, L., Moslemani, K., Utheim, T.P. et al. (2020b) Early phenotypic features of aniridia-associated keratopathy and association with PAX6 coding mutations. *The Ocular Surface*, 18, 130–140.
- Landsend, E.C.S., Lagali, N. & Utheim, T.P. (2021) Congenital aniridia—a comprehensive review of clinical features and therapeutic approaches. *Survey of Ophthalmology*, 66, 1031–1050.
- Landsend, E.C.S., Pedersen, H.R., Utheim, Ø.A., Xiao, J., Adil, M.Y., Tashbayev, B. et al. (2019) Meibomian gland dysfunction and keratopathy are associated with dry eye disease in aniridia. *British Journal of Ophthalmology*, 103, 119–124.
- Landsend, E.C.S., von der Lippe, C., Mediå, L., Miller, J.U., Berge, K.E. & Sigurdardottir, S. (2024) Relationship between physical and psychological functioning and health-related quality of life in congenital aniridia. *Acta Ophthalmologica*, 102, 590–599.
- Landsend, E.S., Utheim, Ø.A., Pedersen, H.R., Lagali, N., Baraas, R.C. & Utheim, T.P. (2018) The genetics of congenital aniridia—a guide for the ophthalmologist. *Survey of Ophthalmology*, 63, 105–113.
- Latta, L., Figueiredo, F.C., Ashery-Padan, R., Collinson, J.M., Daniels, J., Ferrari, S. et al. (2021) Pathophysiology of aniridia-associated keratopathy: developmental aspects and unanswered questions. *The Ocular Surface*, 22, 245–266.

- Lee, H.K., Kim, M.K. & Oh, J.Y. (2018) Corneal abnormalities in congenital aniridia: congenital central corneal opacity versus aniridia-associated keratopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 185, 75–80.
- Li, Z., Stachon, T., Zimmermann, J., Trusen, S., Fries, F.N., Berger, M. et al. (2025) Expression of PAX6 and keratocyte-characteristic markers in human limbal stromal cells of congenital aniridia and healthy subjects, in vitro. *Current Eye Research*, 50, 362–372.
- Lim, H.T., Kim, D.H. & Kim, H. (2017) PAX6 aniridia syndrome: clinics, genetics, and therapeutics. *Current Opinion in Ophthalmology*, 28, 436–447.
- Lipsky, S.N. & Salim, S. (2011) Concurrent presentation of aniridia and megalocornea without glaucoma. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 15, 297–298.
- López-García, J.S., Rivas, L., García-Lozano, I. & Murube, J. (2008) Autologous serum eyedrops in the treatment of aniridic keratopathy. *Ophthalmology*, 115, 262–267.
- Mansour, A.M., Ahmed, I.I.K., Eadie, B., Chelala, E., Saade, J.S., Slade, S.G. et al. (2016) Iritis, glaucoma and corneal decompensation associated with BrightOcular cosmetic iris implant. *British Journal of Ophthalmology*, 100, 1098–1101.
- Mathew, D., Belkin, A. & Schlenker, M. (2019) Explantation of BrightOcular cosmetic iris implant and goniosynechialysis: a case report. *Indian Journal of Ophthalmology*, 67, 1357–1359.
- Mednick, Z., Betsch, D., Boutin, T., Einan-Lifshitz, A., Sorkin, N. & Slomovic, A. (2018) Bilateral BrightOcular iris implants necessitating explantation and subsequent endothelial keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 12, 1–4.
- Movahedan, A., Cheung, A.Y., Eslani, M., Mogilishetty, G., Govil, A. & Holland, E.J. (2017) Long-term outcomes of ocular surface stem cell allograft transplantation. *American Journal of Ophthalmology*, 184, 97–107.
- Náray, A., Fries, F.N., Munteanu, C., Csidey, M., Stachon, T., Lagali, N. et al. (2025) The effect of lens properties on visual acuity, aniridia associated keratopathy and secondary glaucoma in congenital aniridia subjects. *Current Eye Research*, 50, 381–393.
- Nastaranpour, M., Suiwal, S., Stachon, T., Fries, F.N., Amini, M., Seitz, B. et al. (2025) miRNA expression profile in primary limbal epithelial cells of aniridia patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 66, 20.

- Netland, P.A., Scott, M.L., Boyle, J.W. & Lauderdale, J.D. (2011) Ocular and systemic findings in a survey of aniridia subjects. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 15, 562–566.
- Neuhann, I.M. & Neuhann, T.F. (2010) Cataract surgery and aniridia. *Current Opinion in Ophthalmology*, 21, 60–64.
- Nischal, K.K. (2002) Clinicopathological correlation of congenital corneal opacification using ultrasound biomicroscopy. *British Journal of Ophthalmology*, 86, 62–69.
- Obst, J., Fries, F.N., Amini, M., Náray, A., Munteanu, C., Stachon, T. et al. (2025) Systemic diseases in patients with congenital aniridia: a report from the Homburg registry for congenital aniridia. *Ophthalmology and therapy*, 14, 433–445.
- Park, S.H., Park, Y.G., Lee, M.Y. & Kim, M.S. (2010) Clinical features of Korean patients with congenital aniridia. *Korean Journal of Ophthalmology*, 24, 291–296.
- Perrault, M.A., Lauer, G., Voss, S., Seitz, B. & Käsmann-Kellner, B. (2023) Visual impairment and low vision aids—a comparison between children and adults. *Journal of Personalized Medicine*, 13, 1608.
- Peter, N.M., Leyland, M., Mudhar, H.S., Lowndes, J., Owen, K.R. & Stewart, H. (2013) PAX6 mutation in association with ptosis, cataract, iris hypoplasia, corneal opacification and diabetes: a new variant of familial aniridia? *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 41, 835–841.
- Rahi, J.S. & Cable, N. (2003) Severe visual impairment and blindness in children in the UK. *The Lancet*, 362, 1359–1365.
- Romano, D., Bremond-Gignac, D., Barbany, M., Rahman, A., Muring, L., Semeraro, F. et al. (2023) Artificial iris implantation in congenital aniridia: A systematic review. *Survey of Ophthalmology*, 68(4), 794–808.
- Rossen, J., Amram, A., Milani, B., Park, D., Harthan, J., Joslin, C. et al. (2016) Contact lens-induced limbal stem cell deficiency. *The Ocular Surface*, 14, 419–434.
- Samant, M., Chauhan, B.K., Lathrop, K.L. & Nischal, K.K. (2016) Congenital aniridia: etiology, manifestations and management. *Expert Review of Ophthalmology*, 11, 135–144.
- Sbordone, S., Romano, V., Savastano, A., Piccirillo, V., Savastano, M.C. & Bifani, M. (2013) Aniridia associated with lens coloboma and secondary glaucoma treated with transcorneal argon laser ciliary body photocoagulation: a case report. *Case Reports in Ophthalmology*, 4, 44–47.

- Schneider, S., Osher, R.H., Burk, S.E., Lutz, T.B. & Montione, R. (2003) Thinning of the anterior capsule associated with congenital aniridia. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 29, 523–525.
- Shalash, A. & elBahrawy, M. (2020) Five-slice technique for the explantation of complicated BrightOcular® cosmetic iris implants. *International Ophthalmology*, 40, 1565–1570.
- Stachon, T., Fecher-Trost, C., Latta, L., Yapar, D., Fries, F.N., Meyer, M.R. et al. (2024) Protein profiling of conjunctival impression cytology samples of aniridia subjects. *Acta Ophthalmologica*, 102, e635–e645.
- Stachon, T., Latta, L., Fries, F.N., Seitz, B. & Szentmáry, N. (2024) Secondary data analysis of inflammation-related mRNAs in conjunctival impression cytology samples of aniridia patients. *Cornea*, 43, 627–634.
- Swanner, J.C., Walton, D.S. & Chen, T.C. (2004) Prevention of an-iridic glaucoma with goniosurgery. *International Ophthalmology Clinics*, 44, 67–71.
- Tam, M.T., Daboub, A., Lou, H. & Robillard, J.M. (2023) Short communication: lived experience perspectives on genetic testing for a rare eye disease. *Journal of Community Genetics*, 15, 97–101.
- Tian, W., Zhu, X., Qiao, C., Ma, Y.-N., Yang, F.-Y., Zhou, Z. et al. (2021) Heterozygous PAX6 mutations may lead to hyperproinsulinaemia and glucose intolerance: a case-control study in families with congenital aniridia. *Diabetic Medicine*, 38, e14456.
- van Velthoven, A.J.H., Utheim, T.P., Notara, M., Bremond-Gignac, D., Figueiredo, F.C., Skottman, H. et al. (2023) Future directions in managing aniridia-associated keratopathy. *Survey of Ophthalmology*, 68, 940–956.
- Vanathi, M., Raj, N., Kusumesh, R., Aron, N., Gupta, N. & Tandon, R. (2022) Update on pediatric corneal diseases and keratoplasty. *Survey of Ophthalmology*, 67, 1647–1684.
- Varna-Tigka, K., Löffler, F. & Kohnen, T. (2020) Bilaterale Irisimplantatexplantation bei Pigmentdispersionssyndrom (PDS) und Hornhautdekomensation nach kosmetischer Irisimplantation (BrightOcular). *Der Ophthalmologe*, 117, 1116–1120.
- Viberg, A., Vicente, A., Samolov, B., Hjortdal, J. & Byström, B. (2023) Corneal transplantation in aniridia-related keratopathy with a two-year follow-up period, an uncommon disease with precarious course. *Acta Ophthalmologica*, 101, 222–228.
- Walton, D.S. (1986) Aniridic glaucoma: the results of goniosurgery to prevent and treat this problem. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 84, 59–70.

- Wawrocka, A. & Krawczynski, M.R. (2018) The genetics of aniridia—simple things become complicated. *Journal of Applied Genetics*, 59, 151–159.
- Wiggins, R.E. (1992) The results of glaucoma surgery in aniridia. *Archives of Ophthalmology*, 110, 503.
- Yazdanpanah, G., Bohm, K.J., Hassan, O.M., Karas, F.I., Elhusseiny, A.M., Nonpassopon, M. et al. (2020) Management of Congenital Aniridia-Associated Keratopathy: long-term outcomes from a tertiary referral center. *American Journal of Ophthalmology*, 210, 8–18.

[illegible]

[illegible]

Aniridia Italiana

APS

