

# CHIARI PER NATURA

## CONGRESSO SULL'ALBINISMO

VILLANOVAFRANCA 9 MAGGIO 2009

CLINICA OCULISTICA OSPEDALE CIVILE CAGLIARI  
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CAGLIARI

Dott.ssa Manuela Gherardini

Prof. Ignazio Zucca



# ALBINISMO

L'albinismo rappresenta un gruppo di anomalie ereditarie della sintesi della melanina che si presentano con ipopigmentazione congenita che può interessare cute, capelli e occhi (albinismo oculocutaneo o OCA) oppure limitarsi esclusivamente agli occhi (albinismo oculare o OA).

Caratteristiche dell'albinismo sono specifiche alterazioni del sistema ottico, incluse la riduzione del pigmento retinico, ipoplasia della fovea e la deviazione anomala delle fibre ottiche al livello del chiasma

# CLASSIFICAZIONE DELL'ALBINISMO

- SI MANIFESTA IN DIVERSE FORME CLINICHE:
- L'ALBINISMO OCULOCUTANEO GENERALIZZATO (DI CUI ESISTONO DIVERSI TIPI OCAI A, OCAIB, OCA II, OCAIII, OCAIV), CHE INTERESSA CUTE, CAPELLI E OCCHI
- ALBINISMO OCULARE, IN CUI SOLO GLI OCCHI SONO INTERESSATI (OA1, OAII)

# L'ALBINISMO OCULOCUTANEO

- HA TRASMISSIONE AUTOSOMICA RECESSIVA
- COMPRENDE TUTTE LE SITUAZIONI IN CUI LA MANCANZA DI PIGMENTO E' GENERALIZZATA
- INTERESSA LA CUTE DI TUTTO IL CORPO LA QUALE PRESENTA UN COLORITO PALLIDO ROSATO
- I CAPELLI E IL RESTANTE APPARATO PILIFERO APPAIONO BIANCHI O DI COLORITO MOLTO CHIARO
- GLI OCCHI APPAIONO INTERESSATI DA VARIE E GRAVI MENOMAZIONI FUNZIONALI (ipopigmentazione dell'iride, della retina e della coroide, ipoplasia della fovea, percorso anomalo dei nervi ottici al chiasma, nistagmo, strabismo, riduzione dell'acuità visiva)

# QUADRO OCULARE DELL'ALBINISMO OCULOCUTANEO

- NELLE FORME DI ALBINISMO OCULOCUTANEO SONO COMUNI I SEGUENTI REPERTI OCULARI:
- ALTERAZIONE DEL PIGMENTO IRIDEO
- ALTERAZIONE DEL PIGMENTO DELLA RETINA E DELL'UVEA CON PRESENZA DI UN RIFLESSO ROSSO DEL FONDO OCULARE IN CAMPO PUPILLARE
- IPOPLASIA MACULARE
- VISIONE BINOCULARE ASSENTE PER UN DIFETTO DI DECUSSAZIONE DELLE FIBRE DEL NERVO OTTICO
- NISTAGMO
- STRABISMO
- RIDUZIONE DELLA ACUITA' VISIVA
- FOTOFOBIA

# L'ALBINISMO OCULARE PURO

- INTERESSA ESCLUSIVAMENTE L'ORGANO DELLA VISTA: L'IRIDE E LA RETINA
- E' UNA MALATTIA TRASMESSA COME CARATTERE RECESSIVO LEGATO AL CROMOSOMA X
- **LE FEMMINE AFFETTE** POSSONO PRESENTARE VARIABILE TRANSILLUMINAZIONE IRIDEA E VARIABILI AREE DI DEPIGMENTAZIONE RETINICA PERIFERICA ,A CAUSA DELL'INATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X. PRESENTANO IN GENERE MANIFESTAZIONI OCULARI ATTENUATE
- **LE FEMMINE PORTATRICI ASINTOMATICHE** POSSONO UGUALMENTE PRESENTARE TRANSILLUMINAZIONE IRIDEA E AREE DI DEPIGMENTAZIONE RETINICA PERIFERICA OPPURE LA RETINA APPARE SOLO PARZIALMENTE E DIFFUSAMENTE DEPIGMENTATA. IN GENERE LE FUNZIONI VISIVE SONO NORMALI

# ALBINISMO OCULARE

- **MASCHI AFFETTI** HANNO ALTERAZIONI SIMILI A QUELLE DELL'ALBINISMO OCULO CUTANEO TIROSINASI POSITIVO CON L'INTERESSAMENTO SOLO DELL'ORGANO DELLA VISTA, PRESENTANO:
- DEPIGMENTAZIONE CHE E' LIMITATA ALL'IRIDE E ALLA RETINA CON IPOPIGMENTAZIONE DEL FUNDUS)
- IPOPLASIA FOVEALE CON ACUITA' VISIVA DIMINUITA, SPESSO ASSOCIATA A DISTURBI REFRAATTIVI
- ANOMALO INCROCIO DEI NERVI OTTICI INDICATO DAI PEV
- NISTAGMO
- STRABISMO
- IL COLORE DELLA CUTE E DEI CAPELLI PUR ESSENDO NELLA NORMA E' SEMPRE PIU' CHIARO RISPETTO A QUELLO DEI FRATELLI NON AFFETTI

# L'ALBINISMO OCULOCUTANEO

PUO' PRESENTARSI IN DIVERSE FORME:

- OCA I A (FORMA TIROSINASI NEGATIVA IN CUI IL BULBO PILIFERO INCUBATO IN VITRO CON TIROSINA NON PRODUCE MELANINA), E' LA FORMA PIU' GRAVE
- OCAI B, OCA II, OCAIII, OCAIV (FORME DI ALBINISMO OCULOCUTANEO TIROSINASI POSITIVO) LE FORME PIU' FREQUENTE DI ALBINISMO GENERALIZZATO, IN CUI IL BULBO PILIFERO INCUBATO IN VITRO CON TIROSINA PRODUCE MELANINA)

ALLA NASCITA LE FORME DI ALBINISMO OCULOCUTANEO (TIROSINASI NEGATIVO E POSITIVO)

SONO PRESSOCCHÉ INDISTINGUIBILI PERCHÉ  
CARATTERIZZATE DA :

- CUTE BIANCO ROSATA
- CAPELLI BIANCHI
- OCCHI ROSA O GIALLO, GRIGIO CHIARO, AZZURRO

INVECE CON LA CRESCITA LE FORME TIROSINASI POSITIVE (OCAIB, OCAII, OCAIII, OCAIV) SVILUPPANO UNA MINIMA PIGMENTAZIONE DI CUTE, OCCHI E CAPELLI

# .ALBINISMO OCULOCUTANEO1

## OCA1

- OCA1 (albinismo con deficit di tirosinasi) è determinato dalla mutazione del gene (TYR) che codifica per la tirosinasi,  
localizzato nel cromosoma 11q14-21
- E' distinto in due sottotipi OCA1A e OCA1B in base alla quantità e al tipo di attività enzimatica residua.
- Alleli mutati associati con attività tirosinasi assente producono l'OCA1A (il classico albinismo oculocutaneo tirosinasi negativo)
- Alleli mutati associati con una qualche attività residua producono l'OCA1B, che presenta un ampio spettro di manifestazioni

# ALBINISMO OCULOCUTANEO OCA1

- OCA1 (albinismo con deficit di tirosinasi) è deter dalla mutazione del gene (TYR) che codifica per la tirosinasi, localizzato nel crom 11q14-21.
- Gli individui OCA1 A, il classico tirosinasi negativo, non hanno sintesi di melanina a livello di cute, capelli e occhi in nessun momento della vita
- È la forma più grave di albinismo con assenza di pigmento nella cute, nei capelli e nell'occhio fin dalla nascita e questo difetto rimarrà tale per tutta la vita Nascono e rimangono con pelle e capelli bianchi (anche le ciglia e sopracciglia appaiono di colorito biancastro)
- L'iride è depigmentata, trasparente, tranilluminabil, di colorito rosa,
- Il fondo ha un colorito rosso arancio per la carenza di pigmento a livello retinico e uveale: sono presenti fotofobia spiccata con blefarospasmo
- È presente ipoplasia foveale
- L'acuità visiva è marcatamente compromessa e non tende a migliorare con gli anni a differenza delle forme tirosinasi positive
- È presente un percorso anomalo delle fibre del nervo ottico al chiasma con conseguente nistagmo
- Strabismo
- Sono presenti spesso anomalie refrattive (miopia, ipermetropia, astig.)

# ALBINISMO OCULOCUTANEO OCAIB, OCAII, OCAIII, OCAIV, FORME TIROSINASI POSITIVE

- I SINTOMI SONO PIU' LIEVI
- LA PROGNOSE PER QUANTO CONCERNE L'ACUITA' VISIVA E' MIGLIORE PERCHE' SEBBENE I PAZIENTI POSSONO ESSERE PRIVI DI PIGMENTO ALLA NASCITA NE POSSONO SINTETIZZARE GRADUALMENTE CON L'ETA'
- E' PRESENTE FOTOFobia CHE PUO' MIGLIORARE COL TEMPO
- L'IRIDE NELLA PRIMA INFANZIA E' DEPIGMENTATA, ROSA, TRASPARENTE, TRANLUCENTE O TRANILLUMINABILE E IL SUO COLORE SPESSO VIRA COL TEMPO DAL GRIGIO BLUASTRO FINO AL MARRONE. L'IRIDE DELL'ADULTO HA UN COLORITO CHE SI ACCENTUA CON IL PASSARE DEGLI ANNI
- IPOPIGMENTAZIONE DELLA RETINA E DELL'UVEA IN GRADO VARIABILE NELLE DIVERSE FORME
- E' PRESENTE NISTAGMO
- STRABISMO

# ..ALBINISMO OCULOCUTANEO OCA1 B

- La maggior parte dei pazienti con OCA1B alla nascita ha pochissimo o nessun pigmento e nasce con i capelli bianchi. Nella prima o seconda decade di vita, essi sviluppano una certa quantità di melanina nei capelli e nella cute. In alcuni casi, la melanina si sviluppa entro il primo anno di vita o anche nei primi mesi di vita.

Il colore dei capelli cambia dal bianco al giallo chiaro, al biondo chiaro e alla fine può virare al biondo scuro o al bruno in adolescenza o in età adulta. Col tempo possono svilupparsi nevi ed efelidi pigmentate (melanotiche) o rosee (amelanotiche) sulle aree esposte

- segni oculari meno gravi della forma precedente
- L'iride è nella prima infanzia depigmentata, rosa, trasparente, translucida o transluminabile e il suo colore spesso vira col tempo dal grigio bluastrò fino al marrone talora limitato al terzo interno dell'iride
- Il fondo risulta essere depigmentato alla nascita ma col tempo può assumere una pigmentazione variabile
- E' presente nistagmo, strabismo, l'acuità visiva è ridotta

# .ALBINISMO OCULO CUTANEO OCAII

- L'OCA2 (albinismo tirosinasi positivo) è la più comune forma di albinismo generalizzato caratterizzato fin dalla nascita dalla presenza di una certa quantità di pigmento nella cute e negli occhi dei pazienti che continuano a produrlo e ad accumularlo durante tutta la vita.
- La cute è bianca, non mostra pigmentazione generalizzata e non si abbronzia con l'esposizione al sole.
- Come per l'OCA1B, possono svilupparsi lesioni localizzate pigmentate della cute (nevi, efelidi e lentiggini), spesso sulle zone esposte al sole, ma di solito non c'è abbronzatura.
- Alla nascita i capelli possono essere molto debolmente pigmentati, assumendo un colore giallo o biondo chiaro, o più pigmentati, biondo deciso, biondo dorato o anche rossi.
- Segni oculari simili all'OCA1 ma meno severi: l'iride è blu-grigia a volte lievemente pigmentata, il grado di trasparenza, visibile con la transilluminazione, dipende proprio dalla quantità di pigmento presente.
- Possono con il tempo sviluppare nevi pigmentati ed efelidi, soprattutto dopo ripetute esposizioni al sole.
- L'OCA2 è prodotto da una mutazione del gene umano P, che è stato mappato nel cromosoma 15q11-12 che codifica per la proteina p responsabile del trasporto della tirosina attraverso la membrana del melanosoma. L'attività della tirosinasi è normale.

# ALBINISMO OCULOCUTANEO OCAIII

- L'OCA3 (albinismo oculocutaneo legato al gene TYRP1) o albinismo oculocutaneo rosso è prodotto da una mutazione nel gene TYRP1 nel cromosoma 9p23.  
I casi descritti in letteratura consistono in albinismo “rosso”, “rossastro” o “giallo” con cute rossa o bruno-rossastra, capelli fulvi o rossastri, e iridi nocciola o blu.
- Segni oculari meno severi, non sempre sono presenti **tutte** le manifestazioni oculari dell'albinismo, infatti molti pazienti non hanno iridi nistagmo, strabismo o ipoplasia della fovea.  
Individui con OCA con capelli rossi e pigmento cutaneo marrone rossastro sono stati descritti in Africa e in Nuova Guinea, ma la descrizione clinica non è completa, sono disponibili pochi dati biochimici e un simile fenotipo non è stato identificato e descritto tra la popolazione degli Stati Uniti.

# ANOMALIE OCULARI NELL'ALBINISMO

## 1. Ipopigmentazione dell'iride:

Causata da alterazioni delle cellule melaniche nello stroma e nell'epitelio pigmentato irideo, determina trasparenza dell'iride visibile con lampada a fessura e fotofobia

## 2. Ipopigmentazione dell'EPR della retina e della coroide

- Determina la trasparenza della retina, i vasi coroideali divengono visibili

## 3. Ipoplasia della fovea

- oftalmoscopicamente visibile la mancanza o riduzione del riflesso foveale, dimostrato dall'OCT, causa ridotta acuità visiva, erg fotopico normale

## 4 Percorso anomalo dei nervi ottici al chiasma

- Fibre retinotemporali si decussano nel chiasma e si dirigono verso il corpogenico controlaterale causando alterazione della stereopsi e nistagmo
- VEP indicativo, campo visivo normale

## 5. Nistagmo

- sensoriale, orizzontale, pendolare a scatti, inclinazione del capo
- contribuisce alla riduzione dell'acuità visiva

## 6. Strabismo

- alternante, intermittente, verticale/orizzontale

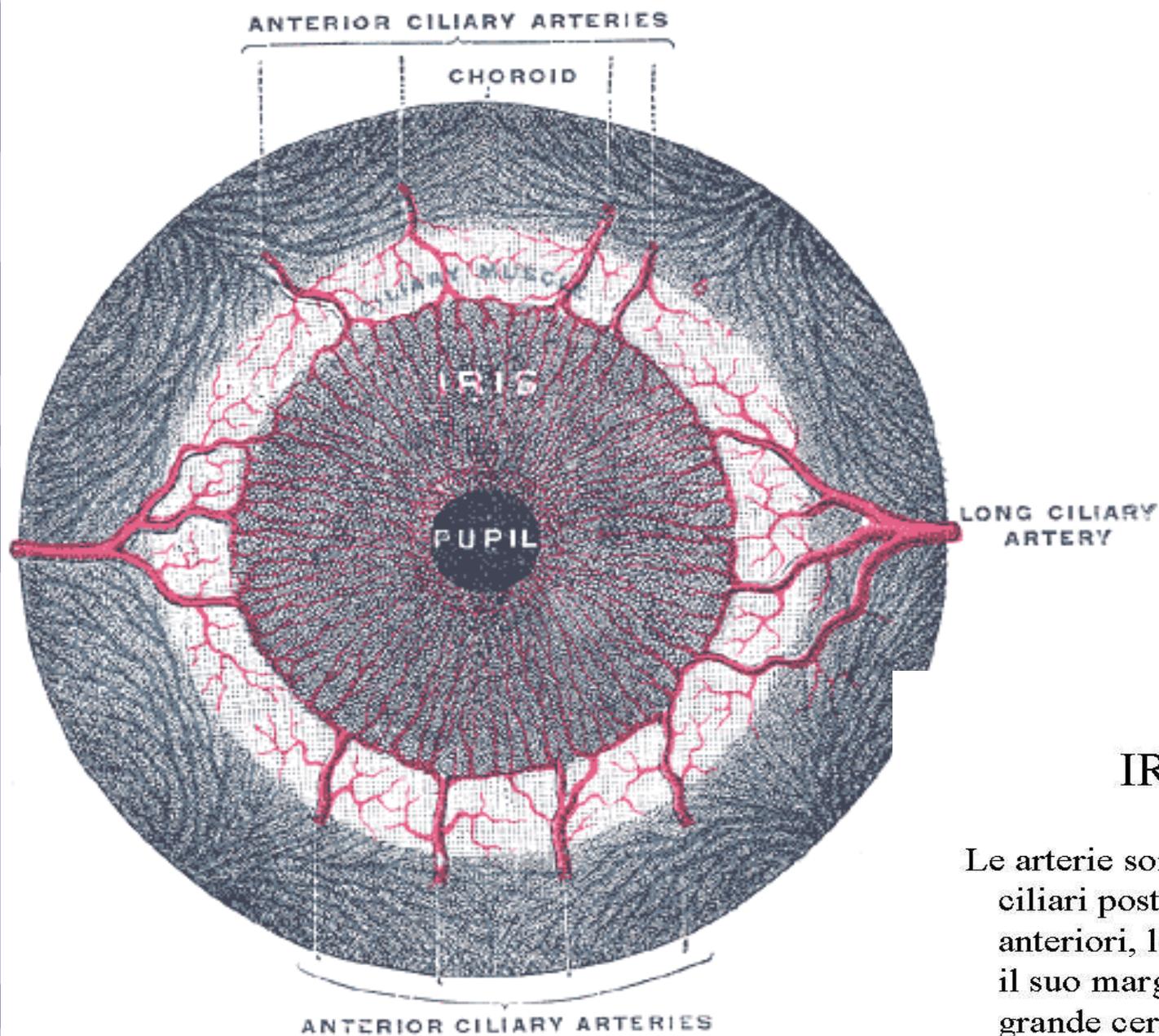
## 7. Errori di rifrazione miopia, ipermetropia, astigmatismo

# FISIOLOGIA DELLA NORMALE PIGMENTAZIONE DELL'IRIDE

# Anatomia dell'iride

- **Strutturalmente l'iride consta di 4 strati sovrapposti,**
  1. **L'endotelio della camera anteriore dell'occhio**
  2. che tappezza la faccia anteriore dell'iride e si continua ,in nell'angolo iridocorneale, con l'endotelio che riveste la faccia posteriore della cornea
  3. **Lo stroma dell'iride**, che consta di un connettivo contenente lacune che si aprono nelle cripte; accoglie fibrociti e cellule pigmentate contenenti melanina, accoglie inoltre un gran numero di vasi sanguigni. Le arterie dell'iride provengono dalle arterie ciliari lunghe posteriori e dalle arterie ciliari anteriori: esse anastomizzandosi tra loro in corrispondenza del margine ciliare dell'iride, formano il grande cerchio arterioso dell'iride, da cui partono rami che decorrono radialmente nello stroma dell'iride in direzione della pupilla , in vicinanza della quale si anastomizzano per costituire il piccolo cerchio arterioso dell'iride. Le vene formano entro lo stroma dell'iride maglie allungate radialmente e mettono capo infine alle vene vorticosose
  4. **Lo strato muscolare dell'iride**
  5. **L'epitelio della parte iridea della retina**

- 1. Lo strato muscolare dell'iride** risulta di due piani: uno anteriore, limitato alla parte centrale dell'iride, attorno alla pupilla, che ha un andamento circolare ed è il muscolo sfintere della pupilla; l'altro piano posteriore esteso su tutta quanta l'iride, che ha disposizione radiale ed è il muscolo dilatatore della pupilla. Il muscolo sfintere della pupilla è formato da fascetti di fibrocellule muscolari lisce disposte ad anello attorno alla pupilla, esso è innervato da parasimpatico del nervo oculomotore e contraendosi il muscolo sfintere restringe la pupilla, limitando così la quantità di raggi luminosi che entrano nell'occhio, ciò avviene quando la luminosità dell'ambiente è forte e inoltre nell'osservazione degli oggetti vicini. Il muscolo dilatatore della pupilla è formato da cellule mioepiteliali sono fusiformi e disposte radialmente attorno alla pupilla, innervato dalla parte centrale dell'ortosimpatico, provvede con la sua contrazione ad allargare la pupilla, ciò si verifica nell'oscurità e nella visione degli oggetti lontani
- 2. L'epitelio della parte iridea della retina** è rappresentato da una fila di cellule isoprismatiche, ricche di granuli di pigmento



## IRIDE: vasi e nervi

Le arterie sono fornite all'iride dalle arterie ciliari posteriori lunghe, dalle arterie ciliari anteriori, le quali anastomizzandosi presso il suo margine ciliare dell'iride, formano il grande cerchio arterioso dell'iride. I rami iridei a decorso radiale formano quindi, a livello del collaretto, il piccolo cerchio arterioso dell'iride.

# Il colore dell'iride

- È mutevole, per cui si possono avere occhi azzurri, grigi, castani, neri,
- Il colore azzurro e il colore grigio sono determinati dal pigmento nero presente nell'epitelio della parte iridea della retina, che normalmente è pigmentato (colore fondamentale dell'iride)
- Il colore castano e nero sono determinati dal sommarsi del colore determinato dall'epitelio della parte iridea (colore fondamentale) al colore determinato dal pigmento presente nelle cellule melaniche contenute nello stroma irideo (colore proprio dell'iride)
- Le varie tonalità del castano e del nero sono determinate da una quantità più o meno variabile di melanina nei melanociti
- Trasmissione poligenica

Iris colors: blue, light blue, grey, green, yellow, light brown and dark brown



## Ipopigmentazione dell'iride nell'albinismo:

E' causata da scarso o assente pigmento nelle cellule melaniche nello stroma dell'iride e nell'epitelio pigmentato irideo, determina trasparenza dell'iride (visibile con lampada a fessura) e fotofobia

# Ipopigmentazione dell'iride nell'albinismo

- Il microscopio lampada a fessura è lo strumento più comunemente usato per accertare la trasparenza iridea, anche nei casi in cui essa non risulti evidente: i raggi incidenti di un sottile fascio di luce della lampada a fessura, che attraversa la pupilla non dilatata, passano non solo attraverso la pupilla, ma anche attraverso l'iride evidenziandone i difetti di transilluminazione.
- **Quando ad una ipopigmentazione dello stroma dell'iride si aggiunge una ipopigmentazione dell'epitelio pigmentato dell'iride, il risultato è una trasparenza di grado variabile:**
- **da uno stato di completa trasparenza** ove manca completamente ogni traccia di pigmento come avviene nell'OCA1A, e nel AO1 del maschio per cui l'iride appare rosa rosso ad occhio nudo o sotto certe condizioni di luce. I raggi incidenti di un fascio di luce che attraversano la pupilla non dilatata, passano non solo attraverso la pupilla, ma anche attraverso l'iride evidenziandone una totale transilluminazione. In questo caso il colore è determinato dal sangue circolante nei vasi sanguigni dell'iride (luce che attraversa l'iride) e dalla luce che attraversando la pupilla viene riflessa dalla retina.
- **Ad uno stato di aree localizzate di trasparenza** (macchie o strisce pupillari) come avviene in tutte le altre forme e in modo variabile, con variazioni del colore dell'iride
- Un iride con aree di trasparenza non è necessariamente albinotica: infatti l'iride delle femmine portatrici di AO1, presentano nell'80-90%, aree di trasparenza
- Completa transilluminazione dell'iride dovuta all'assenza della melanina
- Minima transilluminazione dell'iride, dovuta alla presenza di una discreta quantità di pigmento melanico nell'epitelio pigmentato dell'iride. Da summers 1996

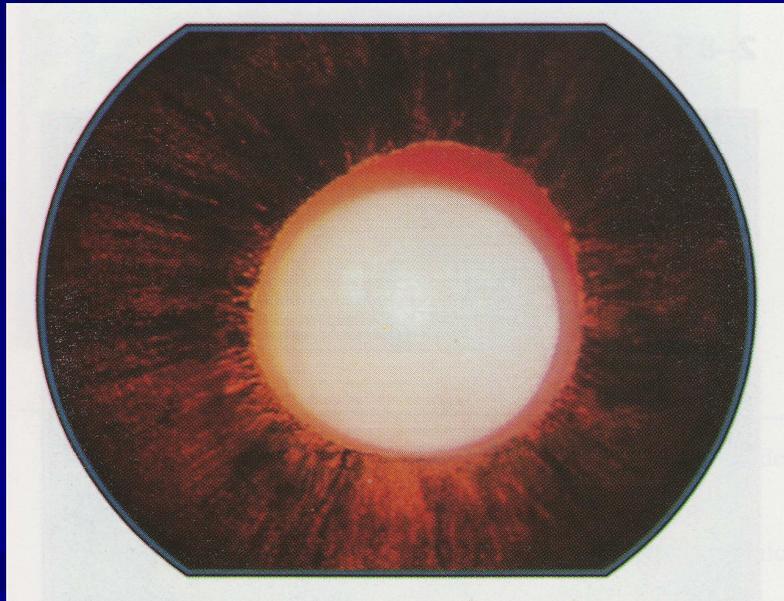
La funzione diaframmatica dell'iride non è compromessa (il muscolo sfintere pupillare funziona) ma vi è fotofobia con blefarospasmo reattivo poiché un'iride trasparente permette alla luce di attraversare completamente l'iride (la fotofobia è associato anche alla ipopigmentazione della retina)

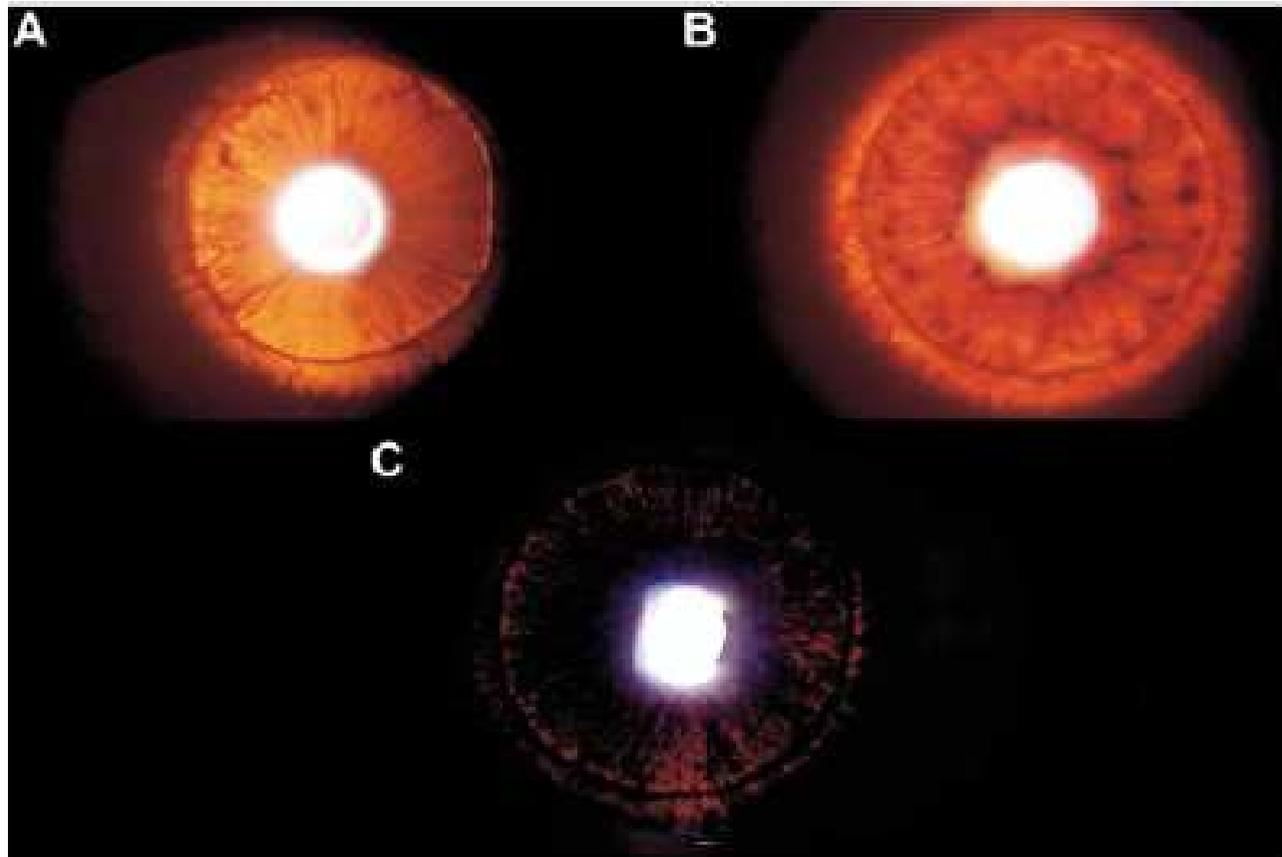
# FISIOLOGIA DELL'IRIDE

- SVOLGE UN RUOLO IMPORTANTE DAL PUNTO DI VISTA OTTICO. INFATTI SFINTERE E DILATATORE DELLA PUPILLA REGOLANO LA GRANDEZZA PUPILLARE E QUINDI LA QUANTITA' DI LUCE AMMESSA ALL'INTERNO DEL BULBO OCULARE
- INOLTRE LA CONTRAZIONE PUPILLARE AUMENTA LA PROFONDITA' DI CAMPO E LIMITA L'ABERRAZIONE SFERICA E CROMATICA
- L'EPITELIO PIGMENTATO DELL'IRIDE COSTITUISCE UNA BARRIERA AI RAGGI LUMINOSI LIMITANDO L'ABBAGLIAMENTO E PERMETTENDO CHE SOLTANDO CERTE INCIDENZE DI LUCE RAGGIUNGANO LA RETINA,

# IRIDE ALBINI

## ■ TRANSILLUMINAZIONE IRIDEA

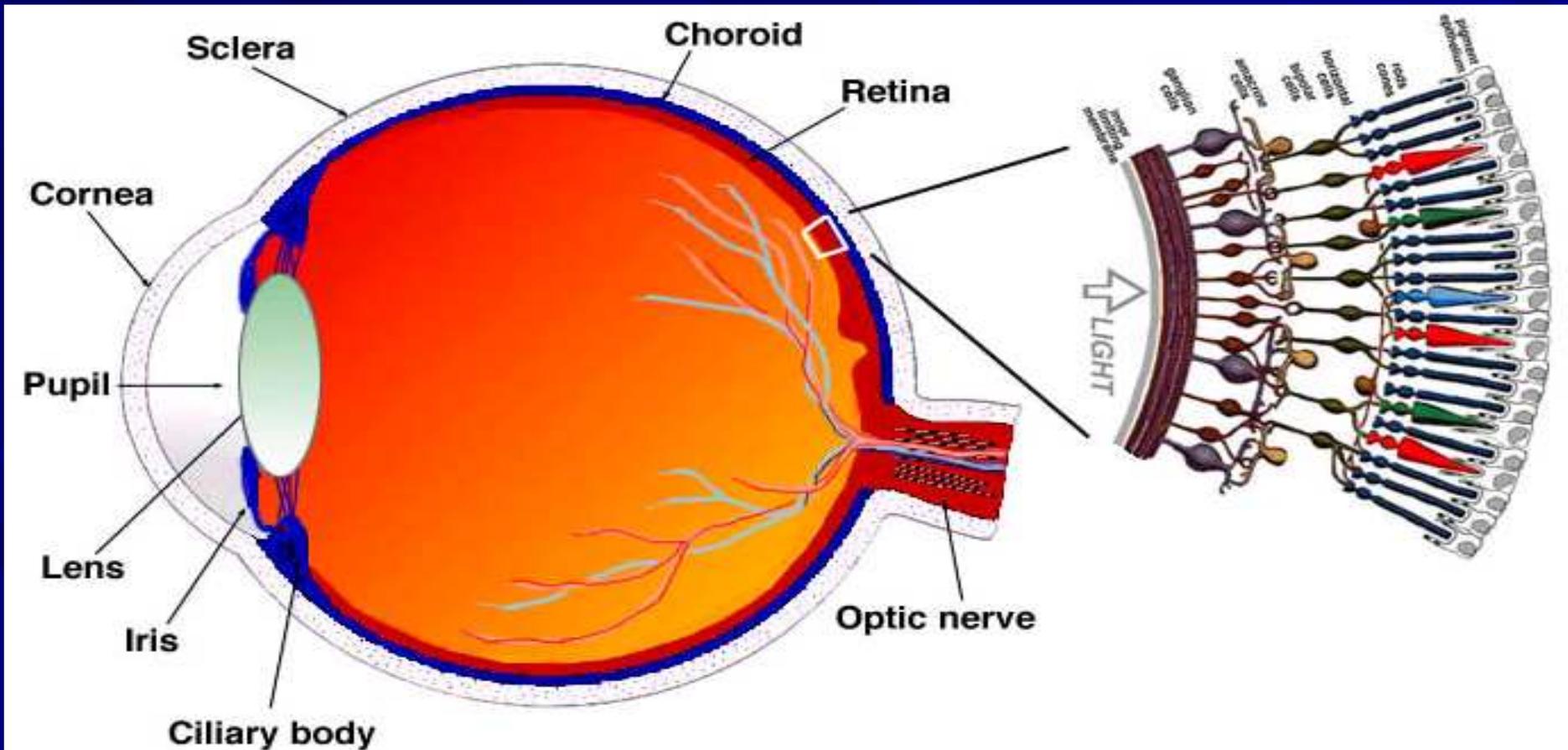




**FIG 1.** Iris photographs of patients 8, 9, and 11 showing various degrees of iris transillumination. Complete absence of iris pigment in patient 9 (A); presence of some pigment, mainly in iris collarette in patient 8 (B); more pigment with mild iris transillumination in patient 11 (C).

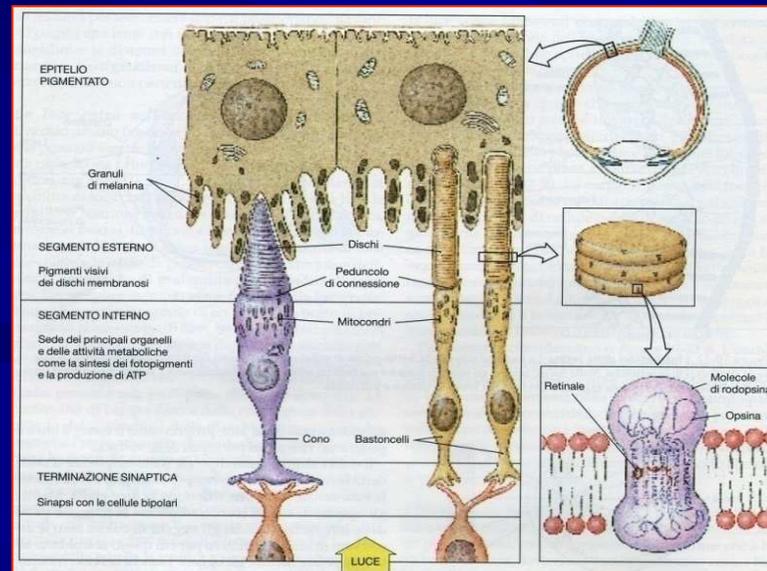
■ PIGMENTAZIONE DELL'EPITELIO  
PIGMENTATO RETINICO E  
PIGMENTAZIONE DELLA COROIDE

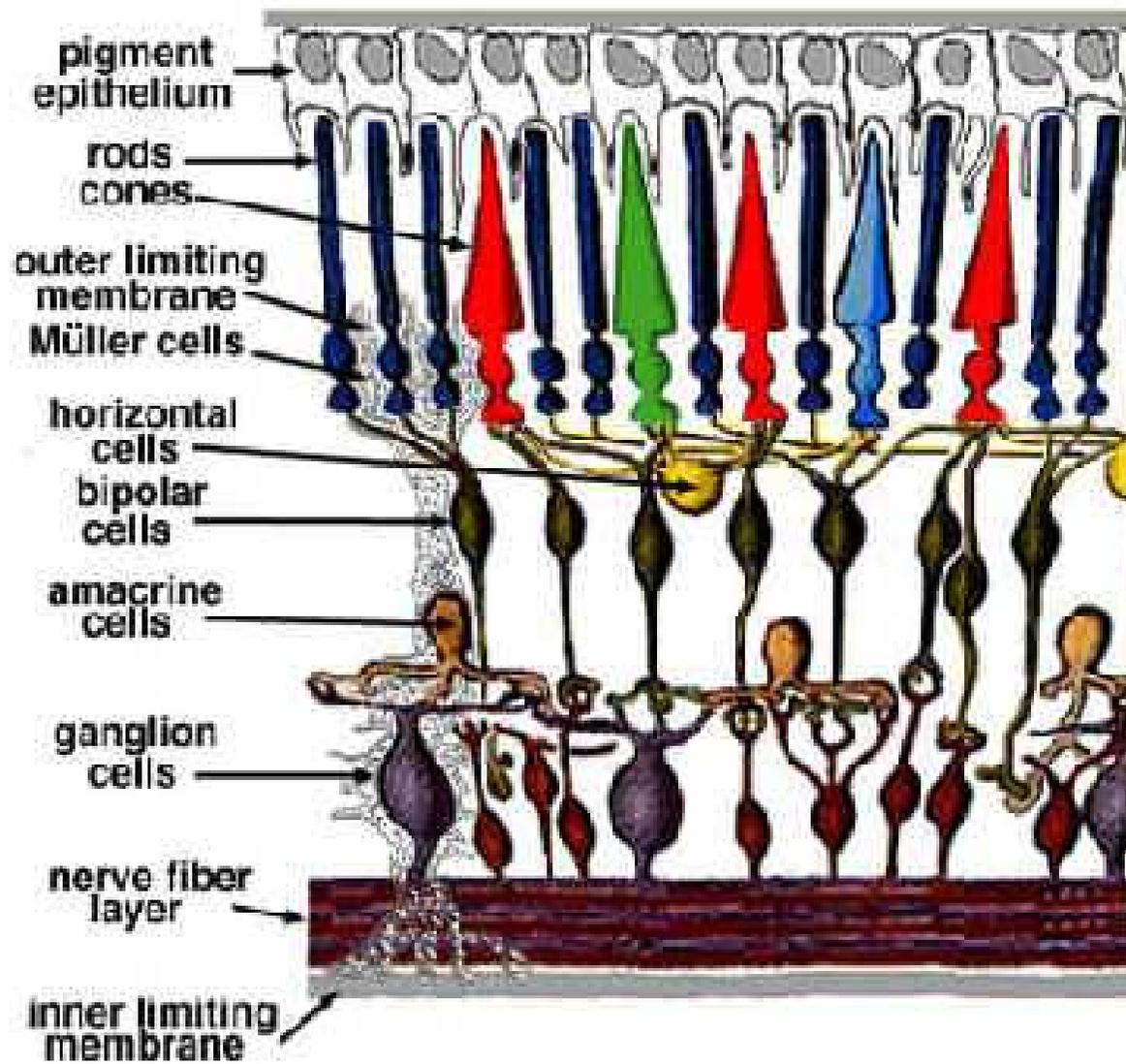
**RETINA:** E' costituita dall'epitelio pigmentato retinico e dalla neuroretina, ha la funzione di percepire gli impulsi luminosi tramite i fotorecettori (coni e bastoncelli) e, attraverso le cellule di collegamento, trasformare questi impulsi in potenziali elettrici trasmettendoli poi al nervo ottico



# L'EPITELIO PIGMENTATO

È interposto tra la coroide sovrastante, a cui è tenacemente aderente, ed il sottostante foglietto nervoso della retina neuro sensoriale dal quale è facilmente separabile. L'epitelio pigmentato è costituito di cellule epiteliali infarcite di pigmento che aderiscono alla coroide sul versante esterno, mentre sul versante interno sono in rapporto con i coni e i bastoncelli. Le cellule dell'EPR hanno numerose funzioni: assorbimento della luce diffusa, protezione dei fotorecettori dai danni degli uv, accumulo di vitamina A e conversione di questa in una forma utilizzabile dai fotorecettori per la sintesi della rodopsina, fagocitosi e degradazione dei dischi lamellari espulsi dai fotorecettori.



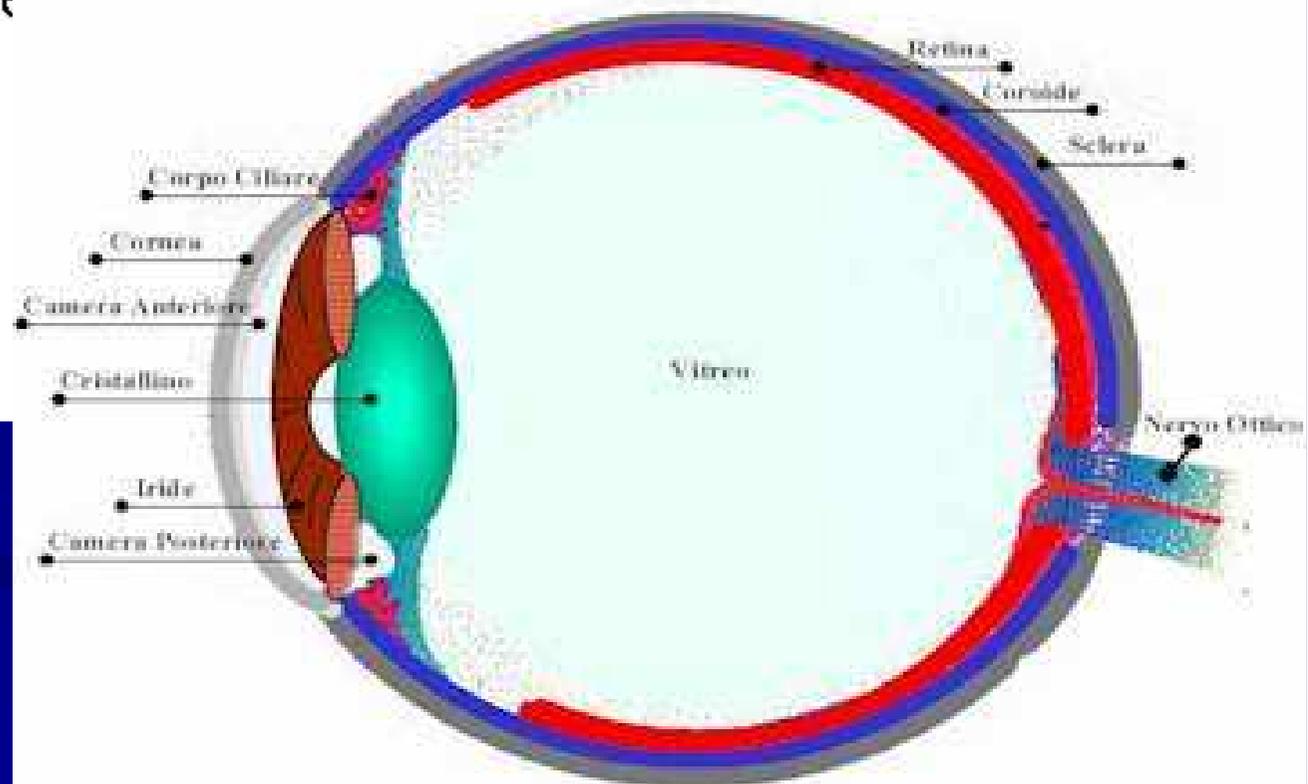


# TONACA VASCOLARE: UVEA

Costituisce la tonaca media dell'occhio, membrana vascolare pigmentata interposta tra la tunica esterna fibrosa (guscio sclero corneale) e la tunica interna nervosa (retina).

Il tratto uveale è formato da tre segmenti fra loro in continuità ma anatomicamente

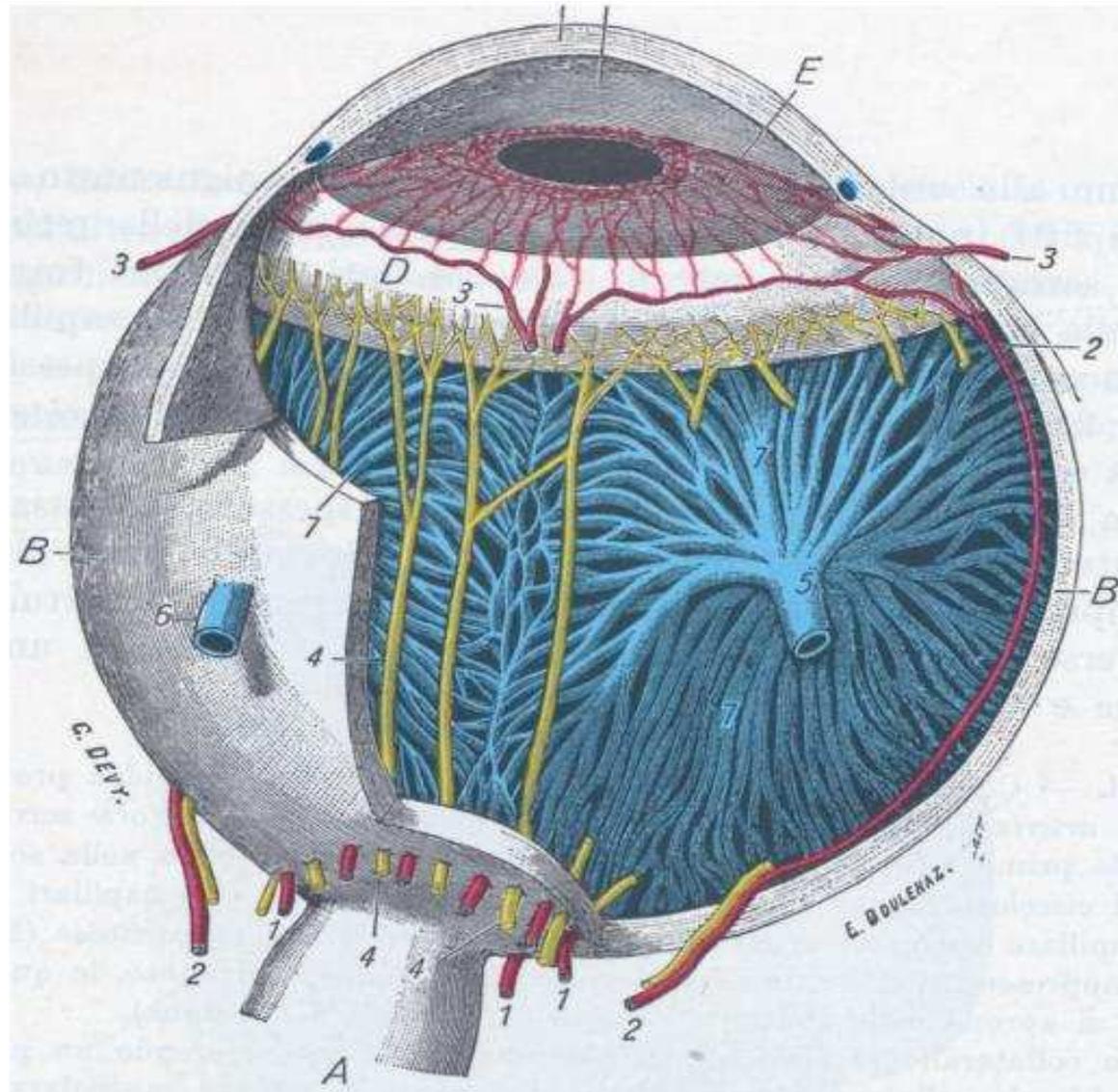
- l'IRIDE
- il CORPO CILIARE
- la COROIDE



## COROIDE (pigmentazione della coroide)

- La coroide è una membrana di colore nerastro perché accoglie molte cellule con pigmento per cui essa unitamente allo strato pigmentato della retina provvede anche all'assorbimento dei raggi luminosi che hanno attraversato la retina, impedendone la riflessione
- E' caratterizzata da una grande ricchezza di vasi sanguigni, avendo il compito di membrana nutritizia
- Consta di 4 strati:
- **La lamina supracoroidea**, formata da più strati sovrapposti di lamelle collagene ed elastiche con interposti i **melanociti ricchissimi di pigmento**, vi decorrono le **arterie ciliari posteriori brevi e lunghe**, le **vene vorticose** e i **nervi ciliari**
- **La lamina vascolosa**, formata dai rami, dalle diramazioni delle arterie ciliari posteriori brevi e dalle radici delle vene vorticose
- **La lamina coriocapillare** è una ricca rete di vasi sanguigni che provvede alla nutrizione del sottostante strato pigmentato della retina  
EPR
- **La lamina basale** è addossata all'EPR è chiamata anche membrana di Bruch

# L'UVEA



## 2. Ipopigmentazione della retina e dello strato pigmentato della coroide nei soggetti albinici

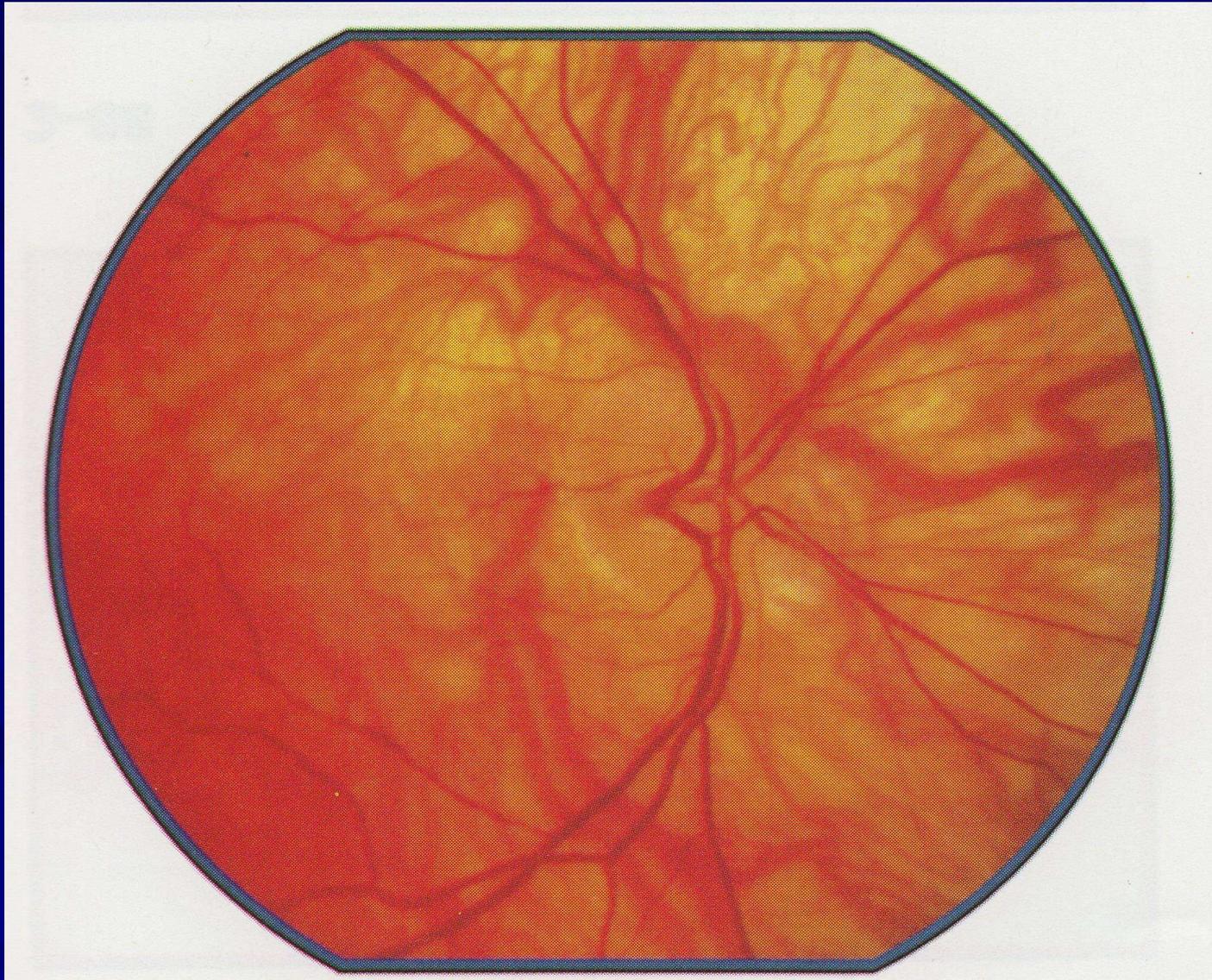
- Nell'albinismo, la melanina dell'epitelio pigmentato della retina è notevolmente ridotta o assente, rendendo la retina trasparente; come risultato all'esame del fondo oculare si osservano i vasi della coroide che giacciono sotto la retina e che hanno un aspetto oftalmoscopico rosa rossastro
- Anche la coroide, nello strato sopracoroideo, presenta dei melanociti che risultano avere ridotta o assente pigmentazione
- La retina delle femmine portatrici OA1 X-LINKED (eterozigoti) mostra nell'80-90% dei casi i segni del portatore: o un mosaico di depigmentazione retinica (con aree pigmentate dette a orme d'orso che si alternano ad aree non pigmentate) o una tessitura granulare depigmentata nella regione maculare che assume gradualmente verso la periferia l'aspetto a orme d'orso. Tale mosaico di depigmentazione retinica è stato attribuito nel 1961 da Mary Lyon, quale risultato della espressione random (casuale) delle due X di una femmina

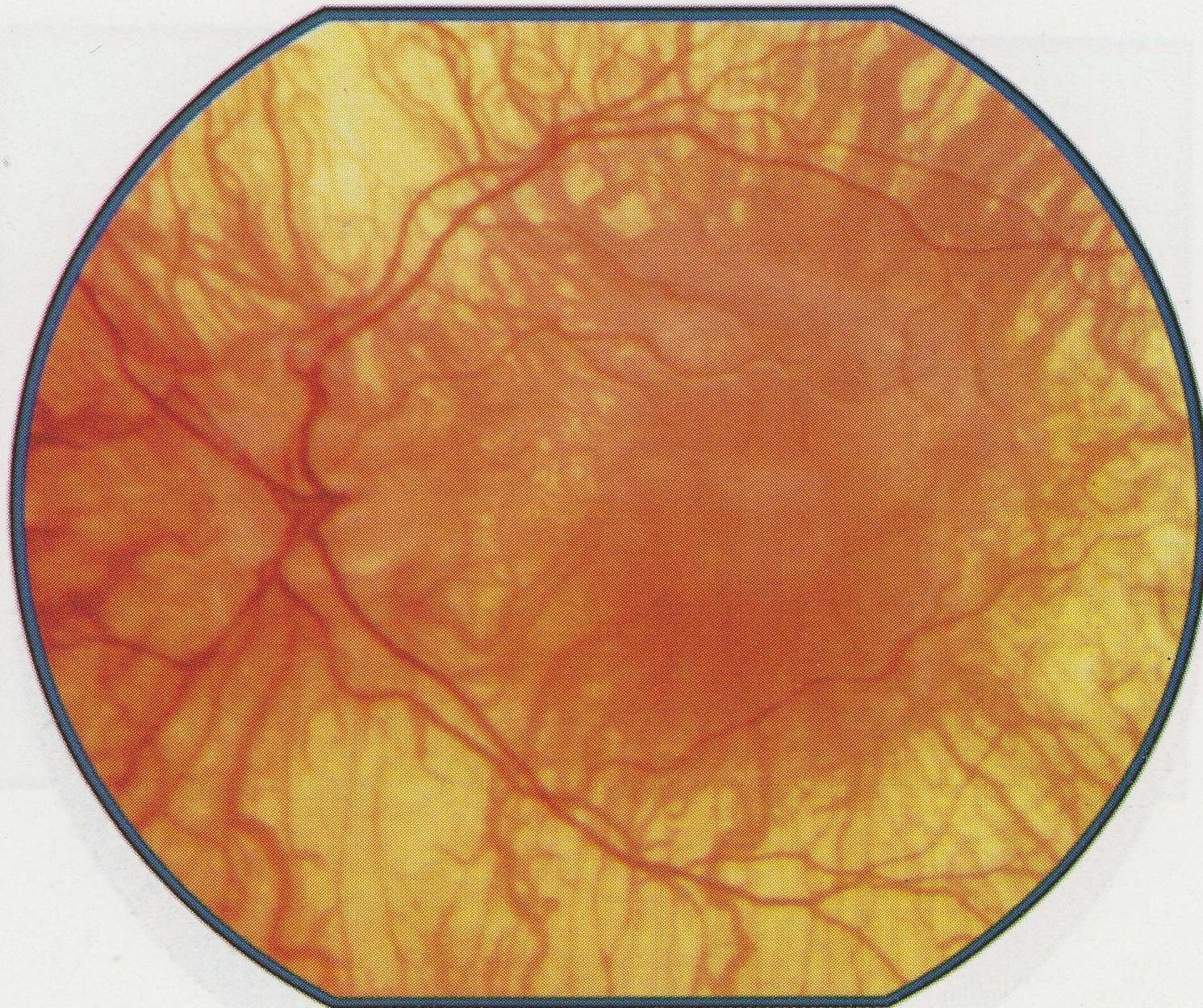
## REPERTI OCULARI DELL'ALBINISMO:

### 2. Ipopigmentazione della retina EPR e della coroide

- Determina la trasparenza della retina
- I vasi coroideali divengono visibili, la luce viene più volte riflessa dentro la cavità oculare perchè non assorbita dal pigmento
- determina il colore rosso in campo pupillare visibile con la lampada a fessura

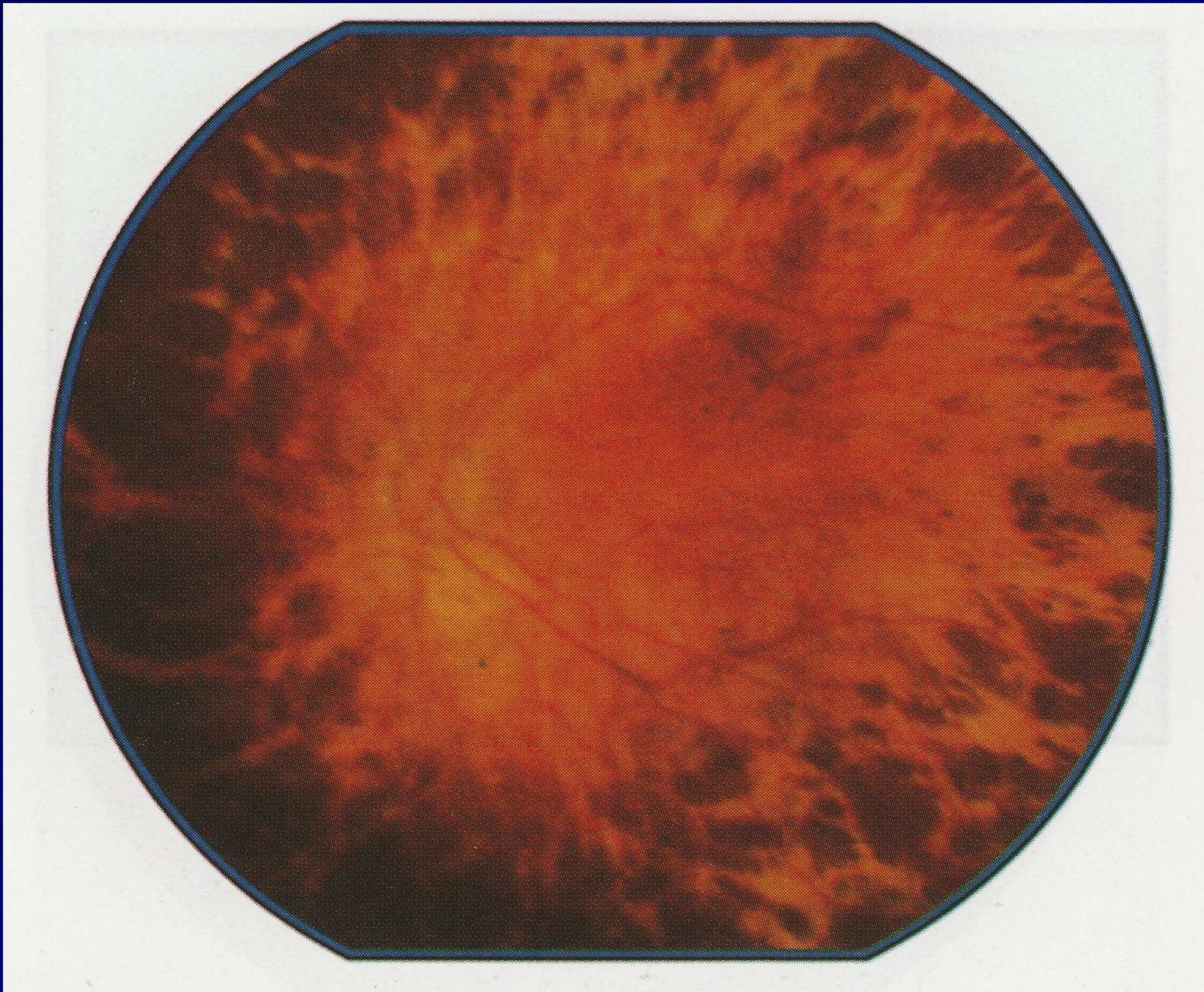
albinismo oculocutaneo:  
mostrano il caratteristico fundus ipopigmentato  
notare l'aumentata visualizzazione della fovea sottostante.  
La fovea è indistinta e si può avere ipoplasia foveale







- NELLE FORME DI ALBINISMO DELL'ADULTO OCULOCUTANEO TIROSINASI POSITIVE
- NELLE FEMMINE AFFETTE E PORTATRICI DI ALBINISMO OCULARE  
SI POSSONO VEDERE LESIONI PIGMENTATE (ISOLE) AD ORME D'ORSO ALTERANATE AD AREE MENO PIGMENTATE



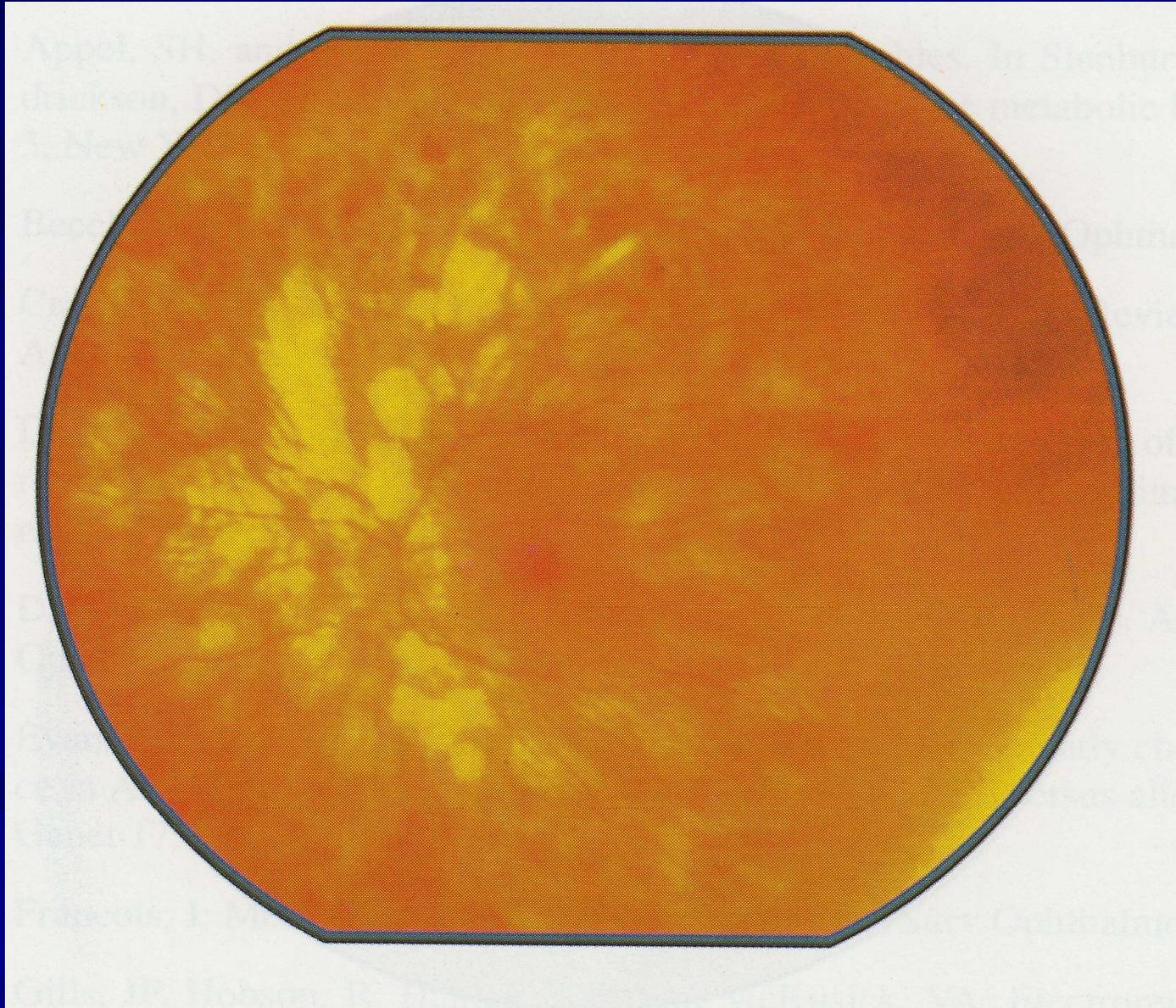


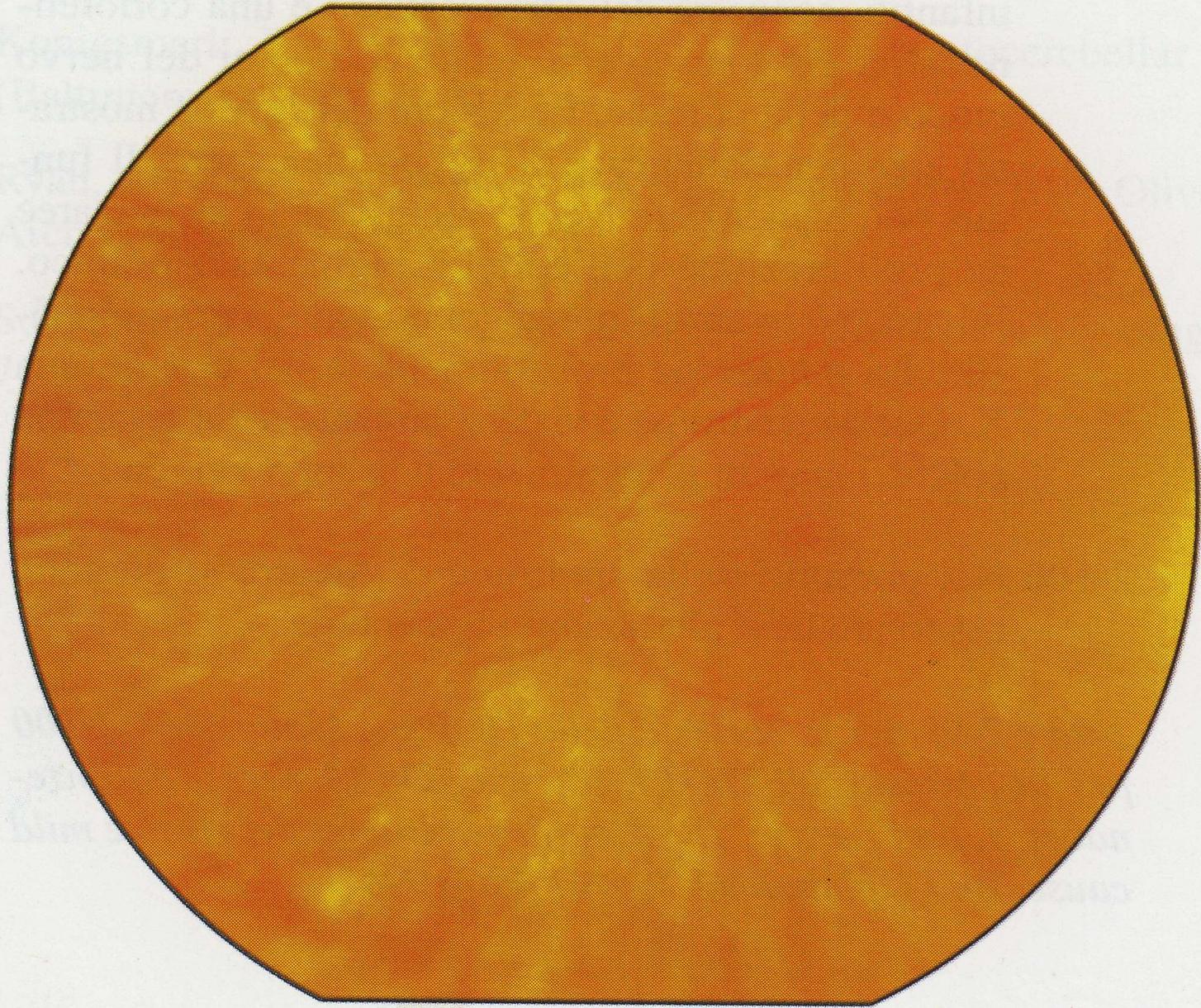


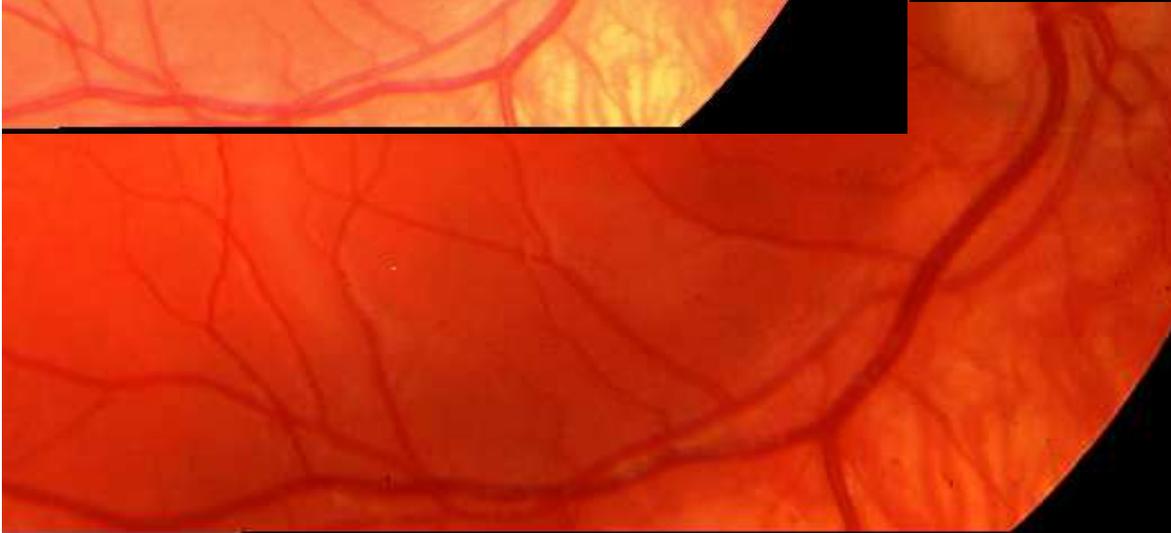
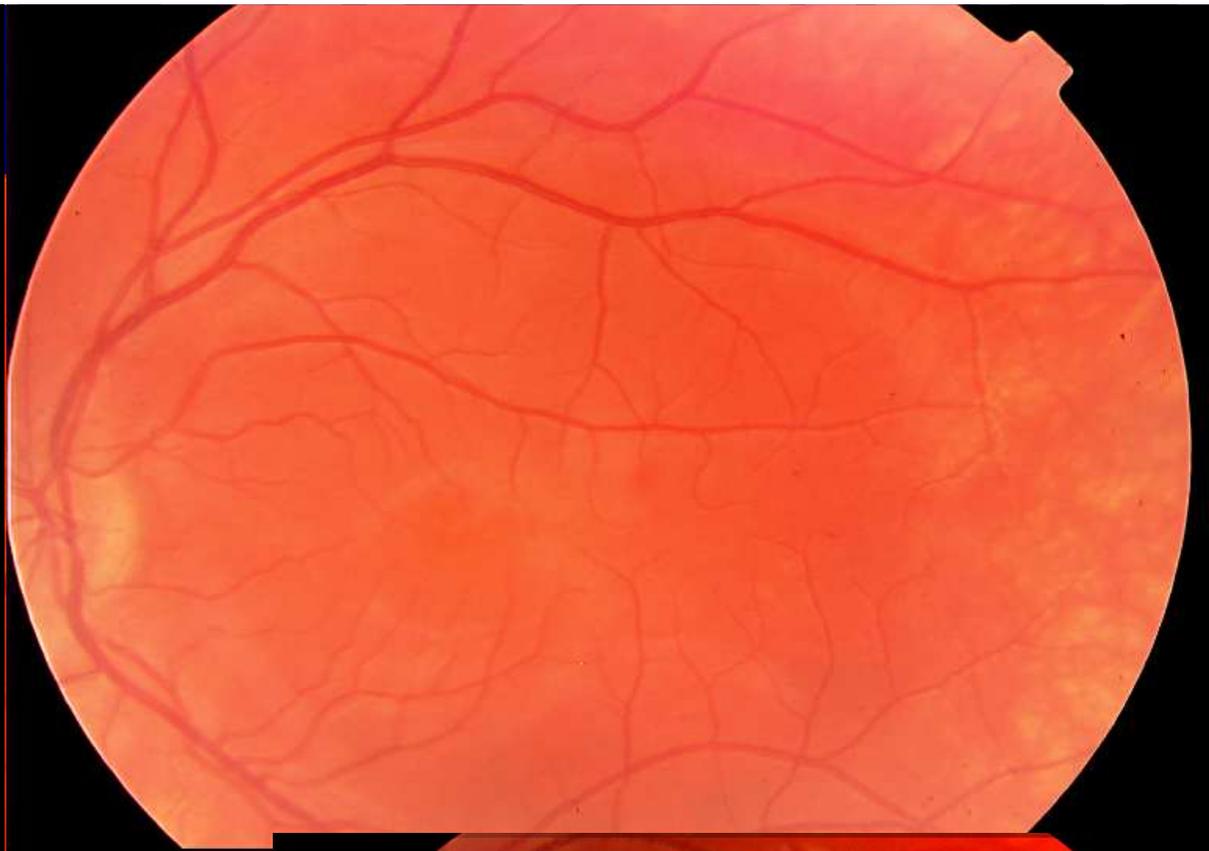
NOTARE LE AREE IPOPIGMENTATE FRA LE  
LESIONI A ORMA D'ORSO



ALTRI PORTATORI POSSONO ESSERE AFFETTI DA UN TIPO DI LESIONE DIFFUSAMENTE GRANULARE:QUESTI REPERTI SONO DOVUTI ALLA LYONIZZAZIONE







# Protezione dalla luce

- **La luce** visibile blu, violetta e ultravioletta (UV) possono arrecare danno ai fotorecettori (coni e bastoncelli):
- Pertanto gli occhiali da sole sono indispensabili nei soggetti albinici nei quali viene a mancare il filtro principale di protezione ,per la assente o scarsa pigmentazione dell'iride e della retina  
Che tipo di occhiali da sole offre la migliore protezione generale?
- Una protezione eccellente per gli occhi è fornita da una lente che fa calare l'intensità di tutte le lunghezze d'onda della luce, e che filtra la maggior parte degli UV invisibili e della luce visibile blu e/o viola.

- Il colore delle lenti non è sempre testimonianza della capacità degli occhiali di filtrare i pericolosi raggi invisibili UV.
- Occhiali con lenti blu lasciano passare la luce blu, e quindi offrono la peggior protezione.
- Tinte grigio scuro e verde scuro probabilmente consentono la vista più normale, ma
- Le lenti di colore marrone sono quelle che esercitano l'assorbimento più uniforme su tutta la banda dello spettro visibile
- Intensità della tinta delle lenti: i pazienti i cui occhi sono particolarmente sensibili possono preferire lenti più scure per limitare ancora di più il passaggio della luce
- Le lenti fotocromatiche cambiano colore a seconda della luce. Hanno lo svantaggio di non cambiare colore così velocemente da permettere un facile passaggio del soggetto dalla luce che c'è dentro casa a quella intensa che c'è fuori.
- Speciali rivestimenti detti di antiriflesso applicati sulla lente colorata riducono ulteriormente i raggi UV. Questi rivestimenti sono spesso utilizzati per occhiali usati per sciare, voli ad alta quota e altri sport all'esterno.

# melanomi uveali negli albinici

- L'incidenza del melanoma della coroide negli albinici: in letteratura sono stati pubblicati solo tre casi di melanomi della coroide in soggetti albinici
- **Choroidal amelanotic melanoma in a patient with oculocutaneous albinism**  
Boucher MC, Allaire G, Gauthier D,  
Can J. Ophthalmology Dec 2005
- **Choroidal melanoma in an African-American albino**  
Khetarpal S, Shields JA, De Potter P  
Am J. Ophthalmology Dec 1996
- **Choroidal malignant melanoma in an albino**  
McCartey AC, Cassewell AG  
Br J. Ophthalmology Oct 1989

# ANOMALIE OCULARI NELL'ALBINISMO

## ■ 1. Ipopigmentazione dell'iride:

Causata da alterazioni delle cellule melananiche nello stroma e nell'epitelio pigmentato irideo, determina trasparenza dell'iride visibile con lampada a fessura e fotofobia

## 2. Ipopigmentazione della retina EPR e della coroide

- Determina la trasparenza della retina
- I vasi coroideali divengono visibili, riflessione

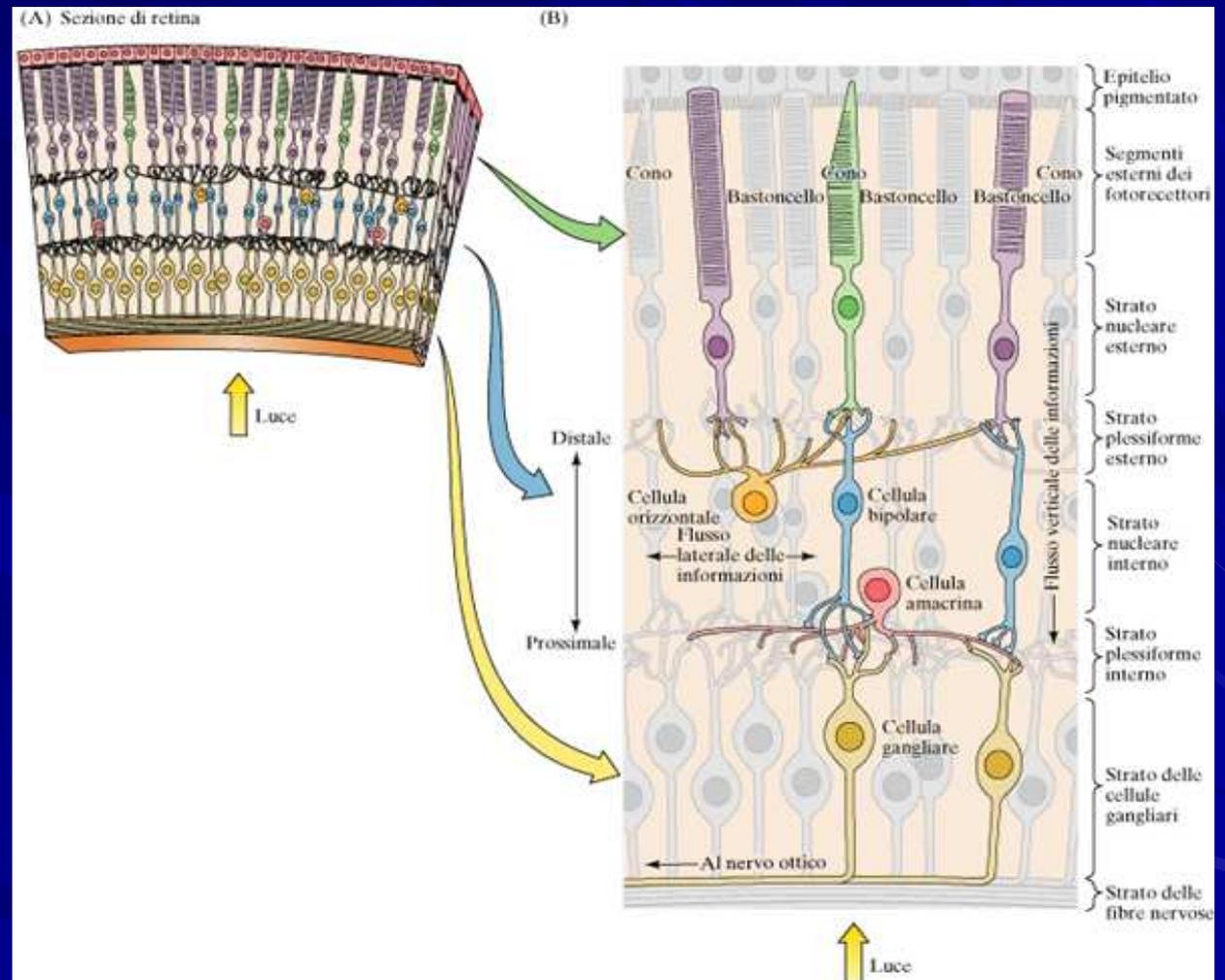
# 3. IPOPLASIA FOVEALE E' LA PRINCIPALE CAUSA DELLA RIDOTTA ACUITA' VISIVA NELL'ALBINISMO

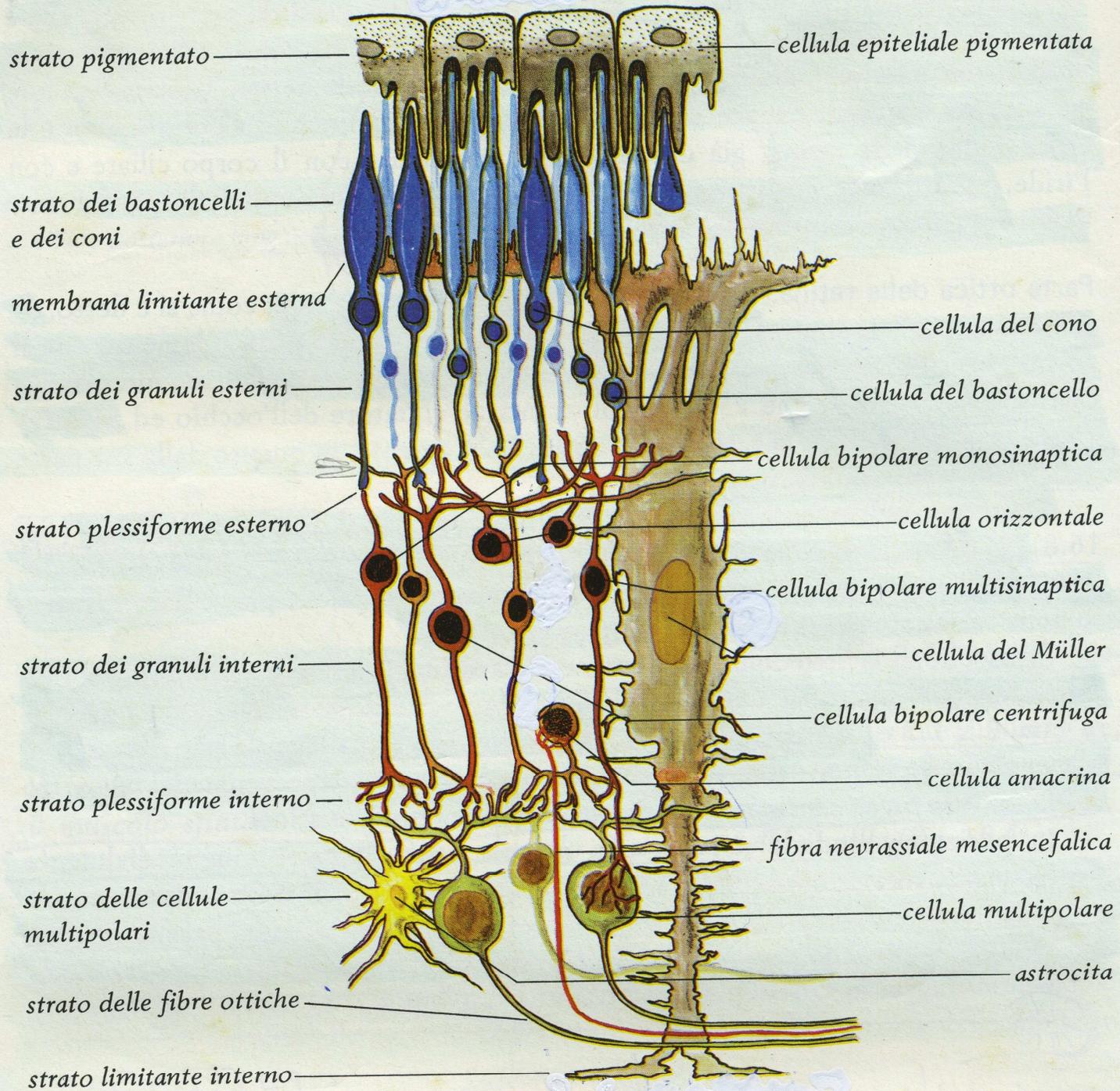
STUDI DI ANATOMIA OCT HANNO  
DIMOSTRATO UN DIFETTO DI  
DIFFERENZIAMENTO DELLA FOVEA

# GLI STRATI DELLA NEURO RETINA:

La retina è formata da cellule e fibre nervose organizzate in più strati:

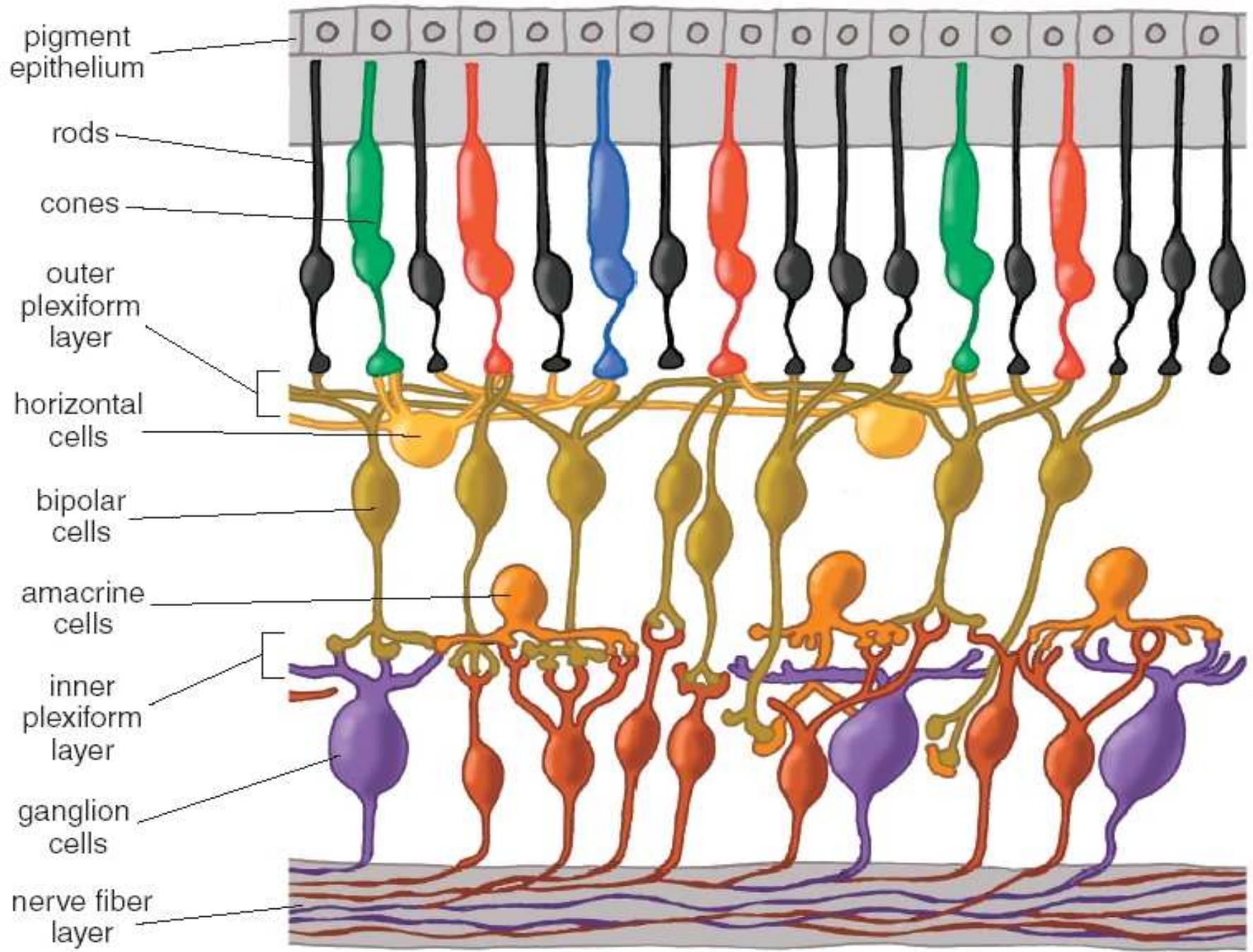
1. Cellule pigmentate
2. Strato dei Fotorecettori
3. Membrana limitante esterna
4. Strato nucleare esterno
5. Strato plessiforme esterno
6. Strato nucleare interno
7. Strato plessiforme interno
8. Strato delle cellule gangliari
9. Strato delle fibre nervose





- **Strato dei bastoncelli e dei cono** è occupato dalle fibre esterne dei bastoncelli e dai cono, con netta prevalenza dei bastoncelli, essendo il rapporto bastoncelli cono 25 a 1. fa eccezione la fovea centrale della retina dove si ha la presenza solamente dei cono
- **La membrana limitante esterna** è costituita dall'intreccio delle estremità apicali delle cellule del Muller il cui corpo è situato più profondamente. essa fa da sostegno ai bastoncelli e ai cono
- **Lo strato dei granuli esterni** è occupato dai granuli o corpi cellulari dei bastoncelli e dei cono
- **Lo strato plessiforme esterno** è costituito dalle terminazioni delle fibre interne dei fotorecettori e dalle ramificazioni dei dendriti delle cellule bipolari, che in esso contraggono sinapsi, inoltre dai neuriti e dendriti delle cellule orizzontali, i cui corpi sono nello strato sottostante
- **Lo strato dei granuli interni** presenta corpi delle cellule bipolari, i corpi delle cellule orizzontali, i corpi delle cellule amacrine e delle cellule di Muller

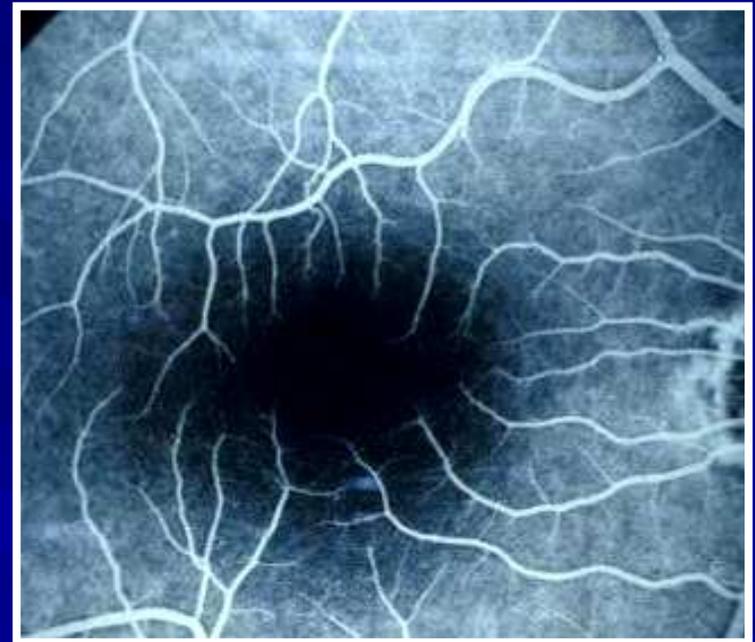
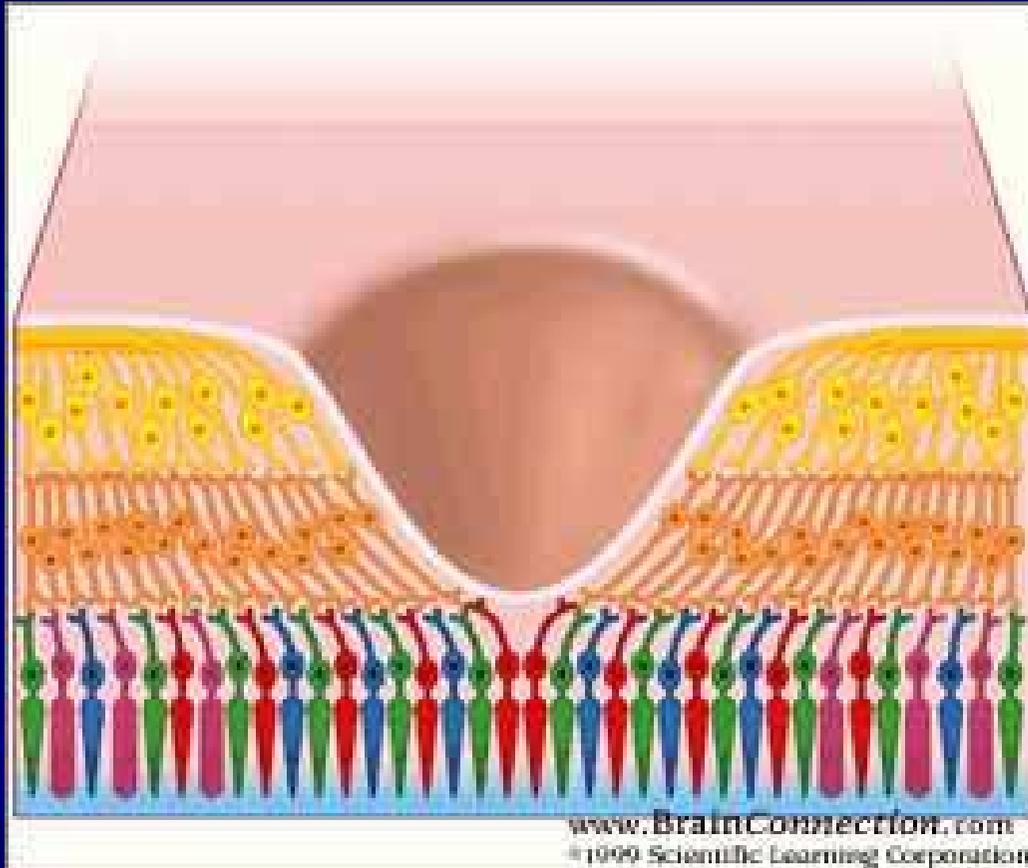
- **Lo strato plessiforme interno** formato dalle ramificazioni dei neuriti delle cellule bipolari e dalle ramificazioni dei dendriti delle cellule multipolari, che qui contraggono tra loro sinapsi
- **Lo strato delle cellule multipolari** è formato dai corpi delle cellule multipolari o gangliari, che sono allineati in un'unica fila in tutta la retina tranne che nella macula dove possono essere in 6-8 piani. Le cellule multipolari staccano dal loro corpouno o più dendriti che vanno a ramificare nello strato plessiforme interno ove contraggono sinapsi con le cellule bipolari. Emettono poi un neuriteche si porta in profondità nel sottostante strato delle fibre nervose, per portarsi alla papilla e al nervo ottico
- **Lo strato delle fibre nervose** è formatoda fibre nervose amieliniche, che sono i neuriti delle cellule multipolari
- **La membrana limitante interna** è formata infine dalle superfici basali delle cellule di Muller



# Anatomia della retina regione maculare

- **La regione maculare è suddivisa su base istologica**
- **La foveola**, ha diametro di 0.35mm, ed è localizzata nel centro della fovea, nella zona della fovea priva di capillari. Nella foveola sono presenti solo i coni (qui assumono un aspetto modificato allungato che si avvicina a quello dei bastoncelli) e i processi delle cellule di muller (membrana limitante esterna). Qui non sono presenti bastoncelli
- **La fovea** circonda la foveola. Ha un diametro di 1.5 mm e spessore di 250 um, bruscamente dimezzato rispetto alla adiacente retina posteriore. Contiene lo strato delle fibre nervose, due strati di cellule ganglionari, o strato plessiforme esterno, lo strato delle cellule bipolari o nucleare esterno, lo strato plessiforme interno, i fotorecettori coni e bastoncelli (con lo strato nucleare interno, lo strato degli articoli dei fotorecettori), la membrana limitante esterna, epr
- **L'area parafoveale** zona anulare ampia che circonda la fovea, dove lo spessore delle cellule gangliari aumenta.
- **L'area perifoveale** zona anulare che circonda la parafovea, è la zona periferica della regione maculare nella quale le cellule gangliari sono ridotte dai 5-7 strati dell'area parafoveale ad un singolo strato di cellule ganglionari, come si osserva anche nella periferia retinica

# Fovea



■ IL NORMALE RIFLESSO  
FOVEALE ALLA LUCE E'  
DOVUTO ALLA RIFLESSIONE  
DELLA LUCE CHE INCIDE SUI  
MARGINI INCLINATI (CLIVUS)  
DELLA FOVEA

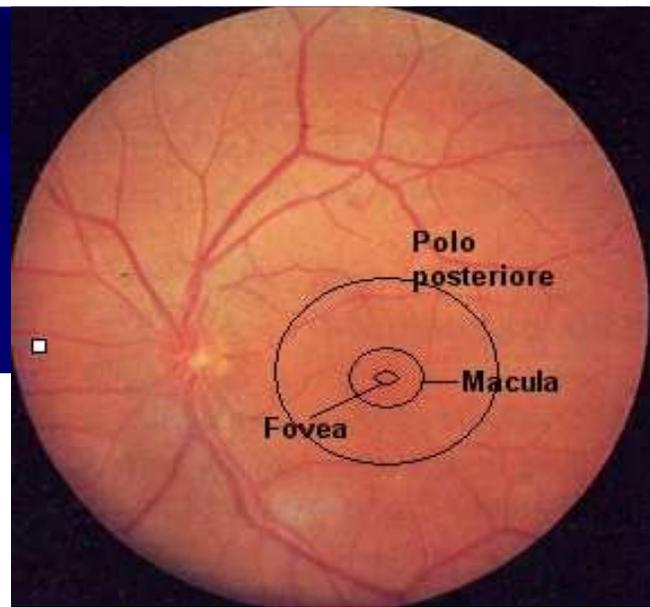
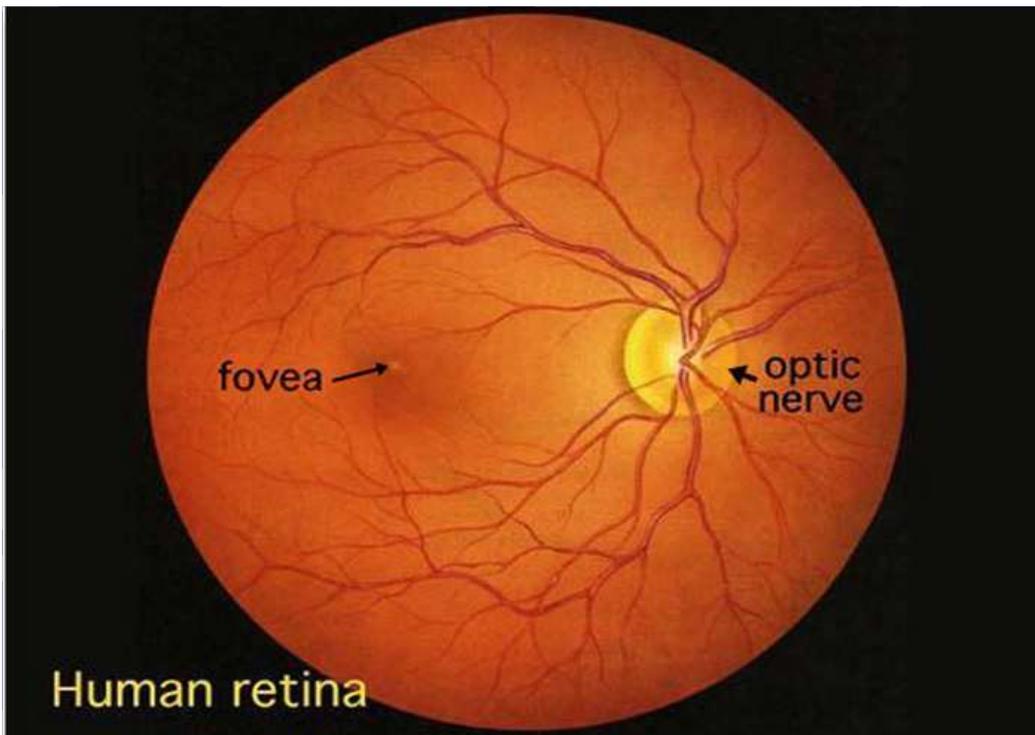
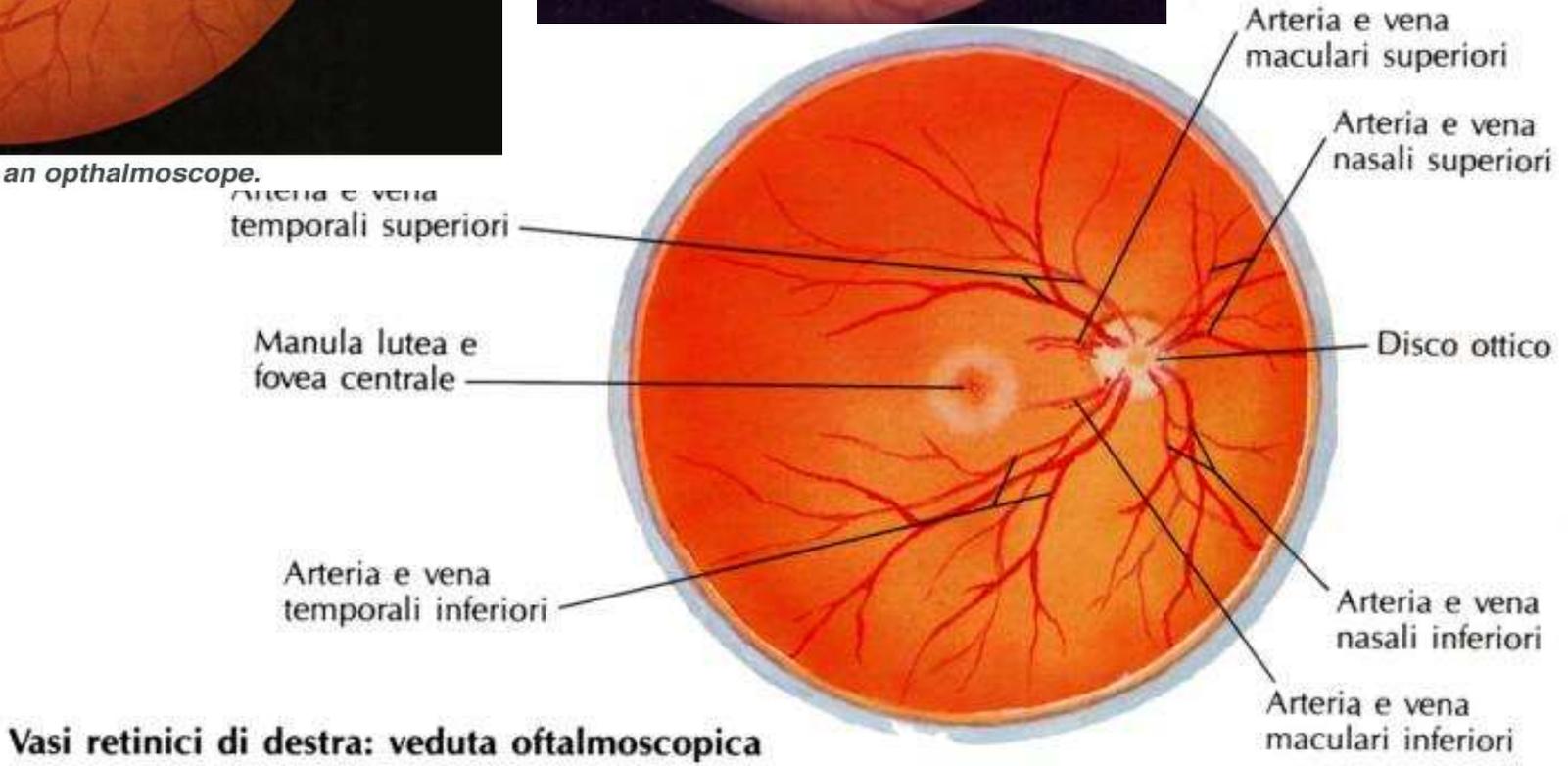


Fig. 1. Human retina as seen through an ophthalmoscope.

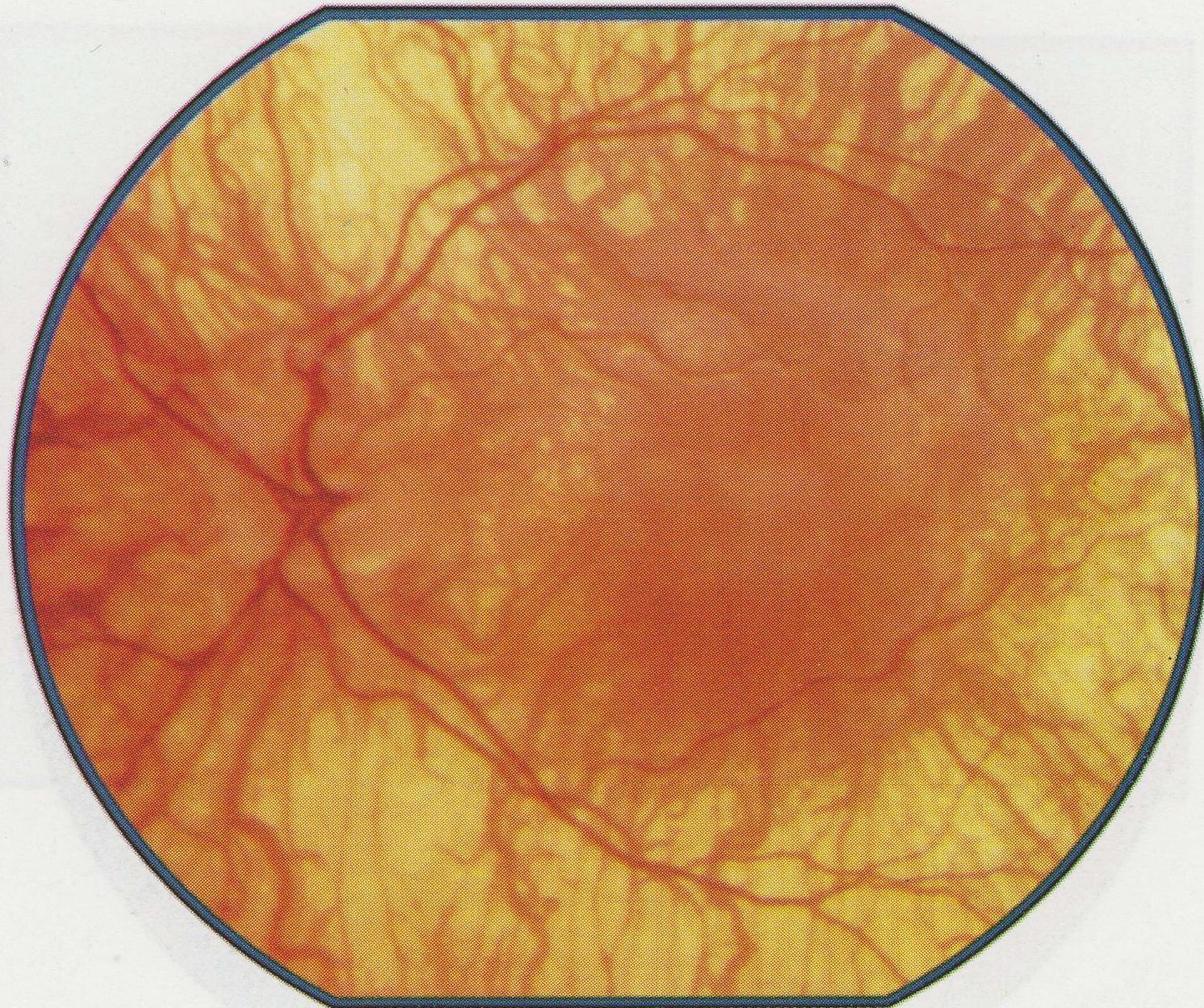


**Vasi retinici di destra: veduta oftalmoscopica**

# ASPETTO IN OFTALMOSCOPIA DELLA IPOPLASIA FOVEALE

- L'ispezione del fondo oculare con l'oftalmoscopio mostra l'**assenza o riduzione del riflesso anulare e foveale** nella macula e talvolta, la presenza di un **intreccio di vasi retinici** in quest'area normalmente avascolarizzata.
- Ma la quantificazione della ipoplasia foveale si effettua con l'OCT

AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY JAN 2006  
TOPOGRAPHICAL RETINAL FUNCTION IN OCULOCUTANEOUS ALBINISM  
JOHN P. KELLY, PHD, AVERY H. WEISS, MD



# OCT NELLA IPOPLASIA FOVEALE DELL'ALBINISMO

- LA TOMOGRAFIA A COERENZA OTTICA IN INDIVIDUI CON ALBINISMO DIMOSTRA:
- CHE LA MACULA E' COMPLANARE CON LA RETINA CIRCOSTANTE
- LA FOSSETTA FOVEALE E' ASSENTE
- ED E' SOSTITUITA DA UNA ANOMALA PRESENZA DI SEI OTTO STRATI DI CELLULE GANGLIONARI E CELLULE BIPOLARI NEL

## CENTRO DELLA RETINA

AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY JAN 2006

TOPOGRAPHICAL RETINAL FUNCTION IN OCULOCUTANEOUS ALBINISM

JOHN P. KELLY, PHD, AVERY H. WEISS, MD

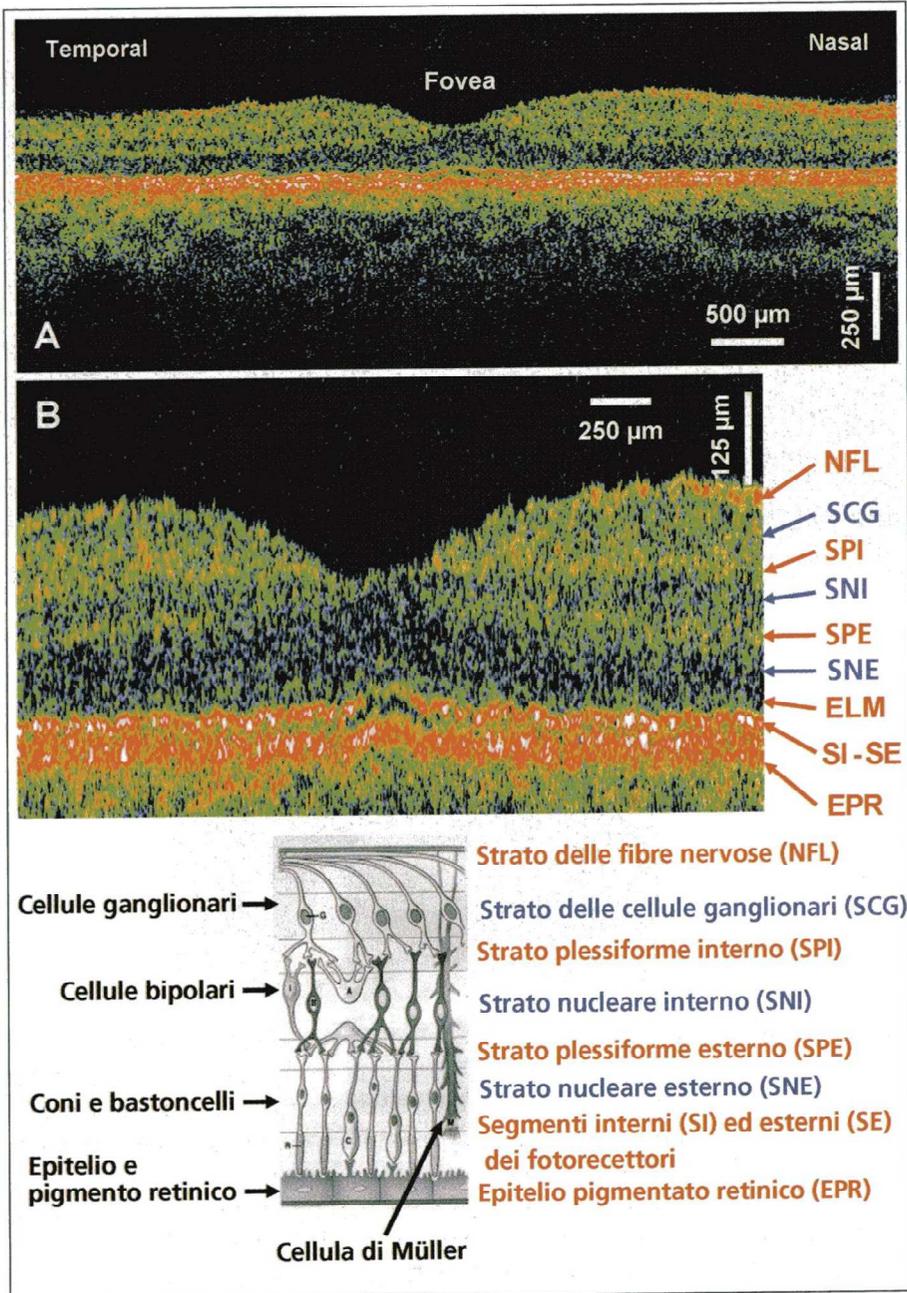
- (Taylor, 1978) parla di un **ispessimento dello strato delle cellule gangliari nell'area foveale**, la cui presenza provocherebbe un'alterazione dell'immagine retinica e di conseguenza un difetto non correggibile nella fissazione centrale.
- (Mayer, 2002): individua dall'OCT (Tomografia della coerenza ottica) in una bimba di 10 anni con OCA che lo **spessore della fovea della paziente è oltre i 300  $\mu\text{m}$**  nella paziente contro i 250  $\mu\text{m}$  in un soggetto normale. **L'OCT mostra nella fovea, un segnale altamente riflettente della retina interna, probabilmente coerente con la presenza di molteplici strati di cellule gangliari, dove non dovrebbero essercene affatto.** L'OCT conferma la presenza di una displasia della fovea
- (Recchia, 2002) Anche Recchia individua dall'oct di un paziente albino un'architettura completamente alterata: un esteso ispessimento della retina, coprente l'intera area foveale, altrimenti depressa, tanto da risultare indistinguibile dalla macula circostante **esaminata. Per tale architettura, (Recchia e collaboratori) preferiscono usare il termine di disgenesia foveale, per indicare una fovea più spessa del normale.**
- Concludendo l'OCT consente un esame dettagliato dell'anatomia della macula nei pazienti con ipoplasia foveale, documentando, in vivo, la morfologia e lo spessore della fovea

,

L'esame istopatologico degli occhi di soggetti XLOA e OCA1A (\* Summers, 1996; Fulton, 1978; O'Donnell, 1996) rivela:

- **mancata differenziazione della fovea**, una riduzione nel numero dei coni della retina centrale(foveola) e l'assenza dei tipici coni cilindrici fovealari, la anomala presenza di 6-8 strati di cellule ganglionari e bipolari, la riduzione in zona maculare dei bastoncelli.

- **Lo sviluppo anomalo della fovea appare collegato alla riduzione/assenza della melanina durante lo sviluppo dell'occhio (fasi prenatale e postnatale).**
- **Sembra che la formazione dell'epitelio pigmentato della retina cominci nelle vicinanze della fovea e proceda, di qui, verso la periferia, con modalità e velocità diverse, suggerendo che la presenza o l'assenza della melanina in queste cellule potrebbe interferire con lo sviluppo della fovea in modo diverso che con la restante parte della retina (°Ilia, 1996).**
- **La fovea ipoplastica causa la riduzione dell'acuità visiva, non correggibile con l'uso di lenti. E' interessante notare che, nonostante l'invariabile (costante) presenza dell'ipoplasia foveale, l'acuità visiva varia da 10/10 a 1/20 a seconda delle forme**



# OCT

## (Optical Coherence Tomography)

- La Tomografia a coerenza Ottica è una nuova modalità diagnostica non invasiva , che consente la visualizzazione di sezioni trasversali della retina ad alta risoluzione (nell'ordine di 8-10 (micron) in maniera simile all'ecografia b scan
- A differenza dell'ultrasuonografia che misura la riflettività acustica(di onde sonore) di un tessuto, la OCT valuta la riflettività ottica emettendo per l'acquisizione delle scansioni un raggio di luce di lunghezza d'onda nel vicino infrarosso (845nm)

L'oct sfrutta la riflessione della luce nell'infrarosso l'ecografia la riflessione di onde sonore

- L'oct viene effettuata senza contatto con le strutture oculari, minimizzando così il disagio per il paziente durante l'esame
- L'acquisizione delle immagini usando onde luminose piuttosto che sonore fornisce una risoluzione spaziale significativamente maggiore rispetto a quella ottenuta con ultrasuoni:le immagini OCT hanno una risoluzione assiale di circa 10 millimicron che è approssimativamente da 10 a 20 volte più elevata rispetto alla cquisizione di immagini ottenuta tramite l'ultrasuonografia B mode

# OCT

- LA TOMOGRAFIA A COERENZA OTTICA PRODUCE IMMAGINI SOTTO FORMA DI SEZIONE TRASVERSALE DELLA STRUTTURA RETINICA MISURANDO IL TEMPO DI RITARDO DELL'ECO E L'INTENSITA' DELLA LUCE RIFLESSA E RETRODIFFUSA
- L'OCT rappresenta un sistema di acquisizione che non richiede contatto con l'occhio, fornisce immagini in tempo reale, ad alta risoluzione, sotto forma di sezione, che non potrebbero essere ottenute con qualunque altro sistema

# OCT

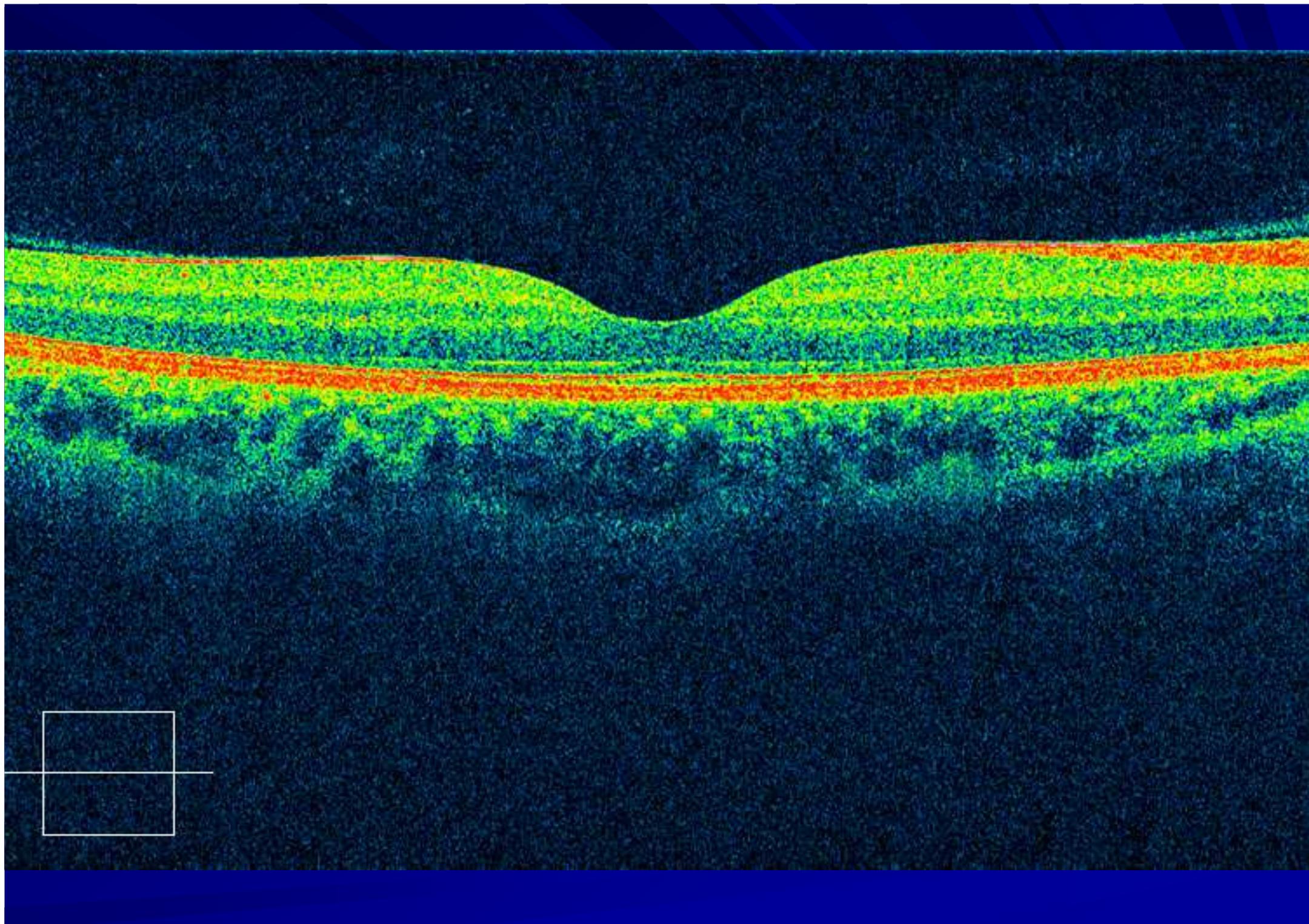
Esistono molte differenti varianti di oct, ma essenzialmente l'OCT fornisce immagini:

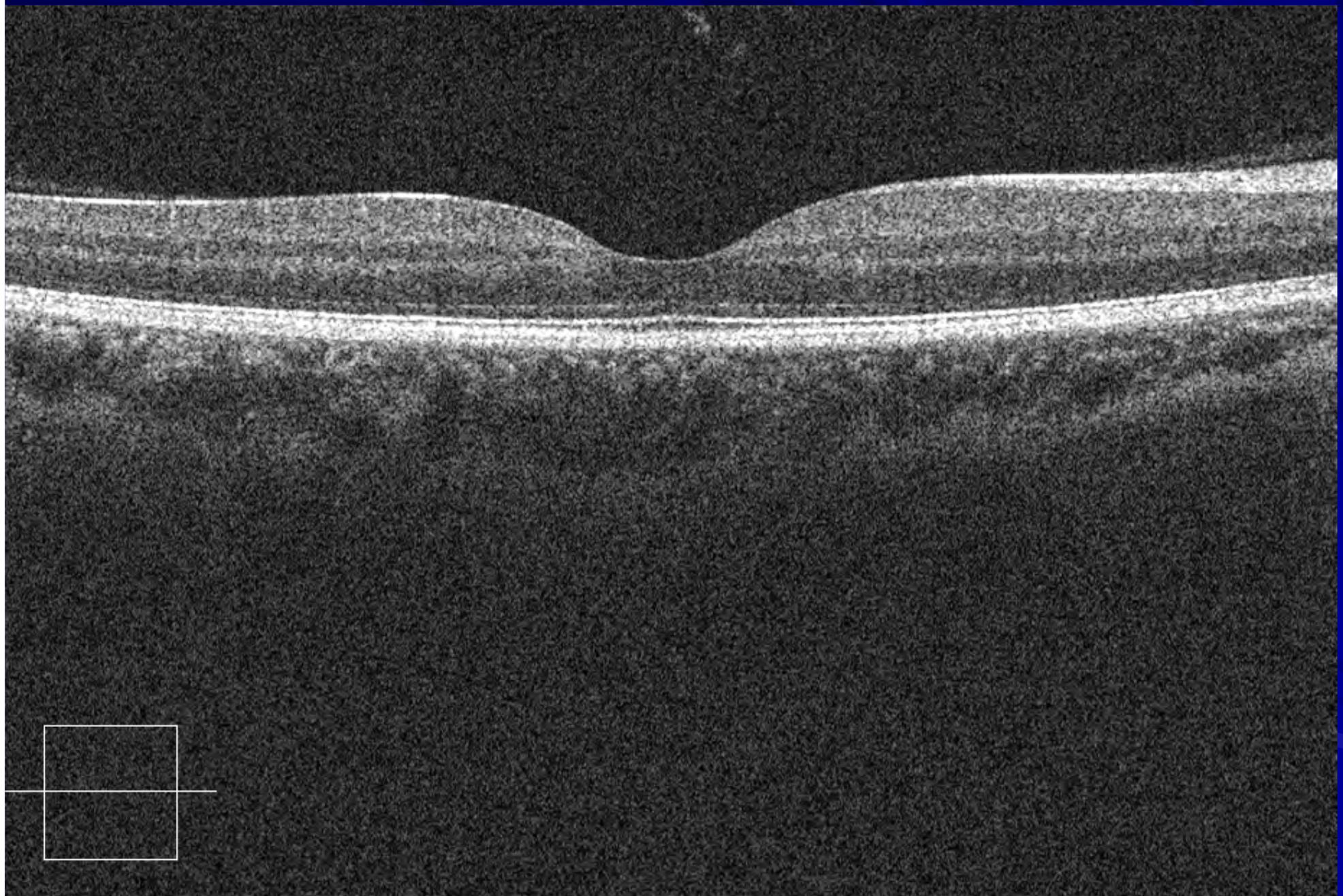
- sotto forma di sezione trasversale
- misurando il ritardo dell'eco e
- Misurando l'intensità della luce diffusa o della luce riflessa dalle microstrutture proprie della retina
- Le immagini OCT rappresentano serie di dati bi o tridimensionali derivanti dalle variazioni nella riflessione e retrodiffusione della luce a livello di una sezione di retina
- Le immagini vengono evidenziate o in bianco e nero o con una scala di falsi colori, nei quali i colori più chiari corrispondono a zone di alta riflettività ottica ed i colori più scuri a zone a bassa riflettività ottica. Tali differenti colorazioni di una immagine OCT sono la risultante delle differenti proprietà ottiche della retina

# OCT

- L'alta risoluzione delle immagini propria dell'oct permette la visualizzazione della morfologia degli strati retinici, facilitando la diagnosi di una vasta gamma di patologie della retina
- L'esame OCT è di fondamentale interesse nella diagnosi di varie patologie retiniche :
  - Malattie eredo- degenerative della retina
  - Sindromi dell'interfaccia vitreoretinica
  - Edemi retinici
  - Fori maculari
  - Membrane neovascolari retiniche
  - Distacco retinico
  - Retinopatia diabetica
  - Glaucoma
  - Degenerazione maculare correlata all'età

Infine può essere usato per effettuare misurazioni quantitative dello spessore retinico e/o delle fibre nervose

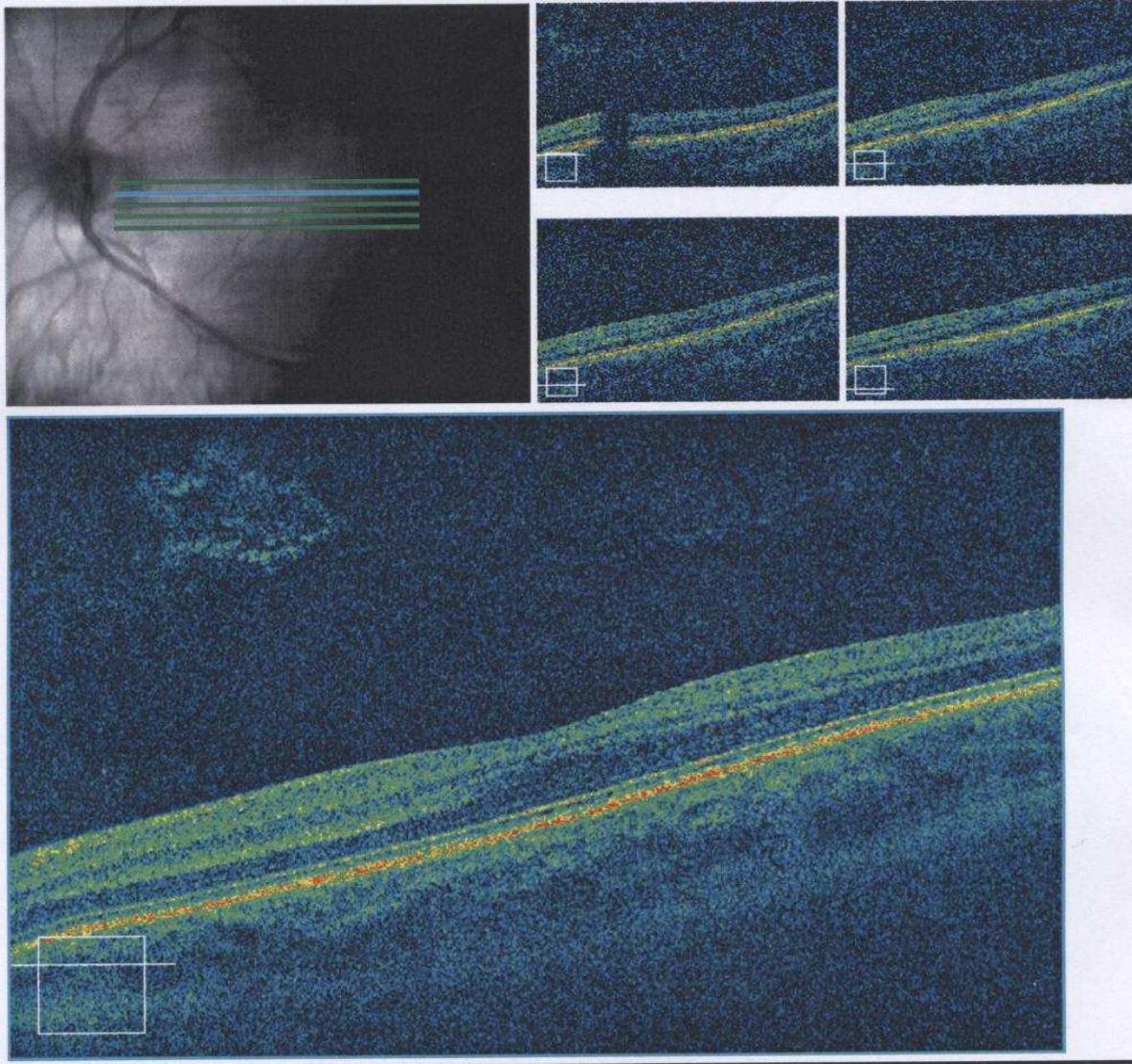




# HDIA: 5 Line Raster

OD  |  OS

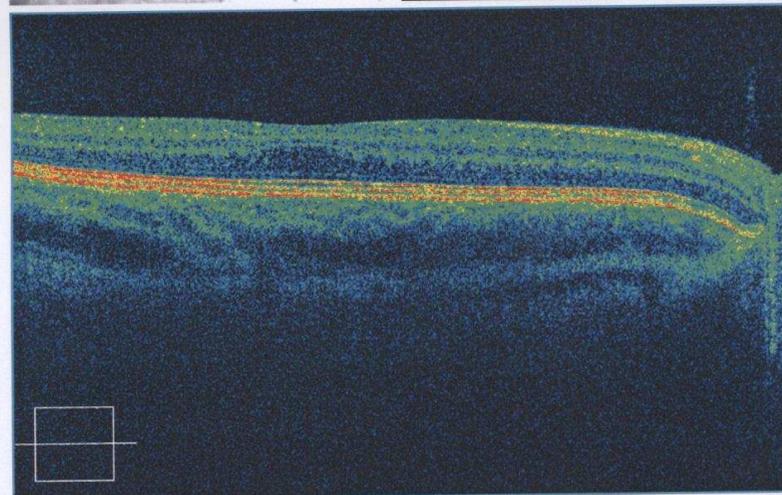
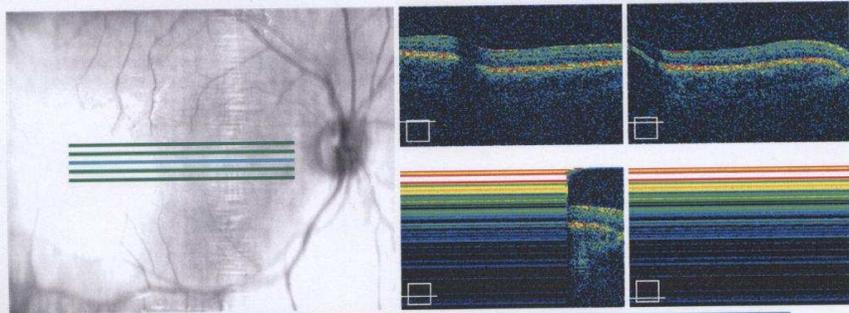
Scan angle: 0°    Spacing: 0.25 mm    Length: 6 mm



HDIA: 5 Line Raster

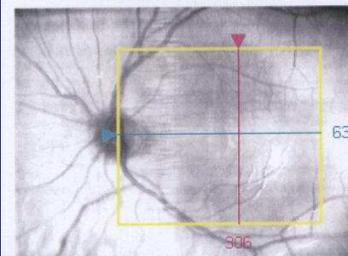
OD  |  OS

Scan angle: 0° Spacing: 0.25 mm Length: 6 mm

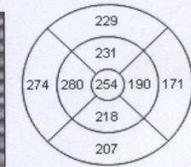
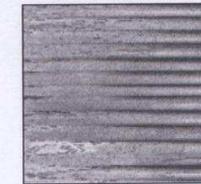
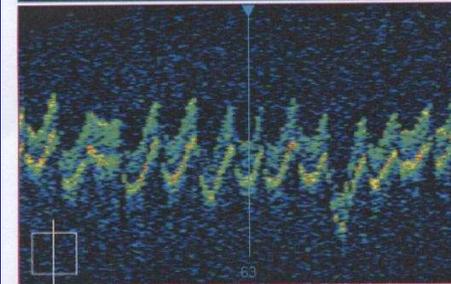
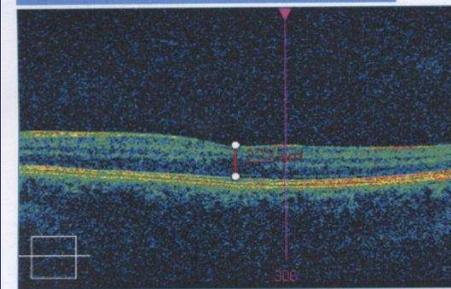


Macular Thickness: Macular Cube 512x128

OD  |  OS



Overlay: None



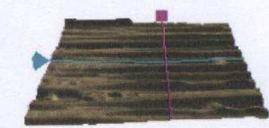
ILM-RPE Thickness (um)



ILM - RPE

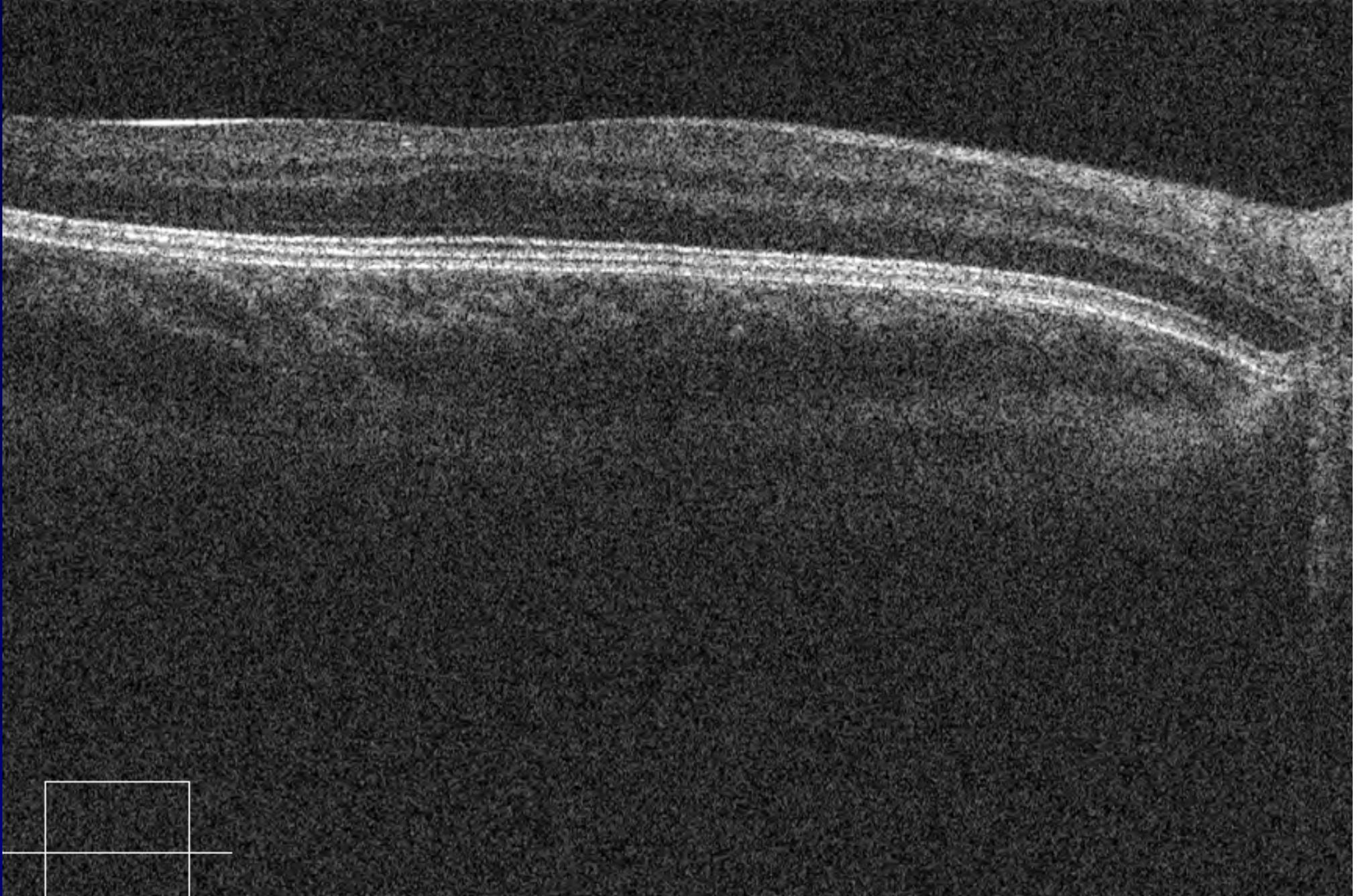


ILM



RPE

|           | Central Subfield Thickness<br>um | Volume<br>mm3 | Average Thickness<br>um |
|-----------|----------------------------------|---------------|-------------------------|
| ILM - RPE | 254                              | 7.8           | 217                     |



# ERG NELLA IPOPLASIA MACULARE DELL'ALBINISMO

- L'elettroretinogramma:
- L'ERG fotopico e flicker sono normali indica che la retina è in grado di ricevere e processare la luce e non documenta deterioramento retinico correlato agli effetti tossici dell'esposizione alla luce, sebbene il filtraggio della luce risulti ridotto
- L'ERG scotopico è ipervoltato (manca il filtro dell'epitelio pigmentato)

# L'ERG studia la funzionalità degli strati retinici superficiali e profondi

- L'ERG può essere:
  1. Scotopico(studia solo i bastoncelli)e massivo(studia bastoncelli e coni)
  2. Fotopico (studia solo i con
  3. Flicker (coni vicini alla macula)
- 1. L'ERG di massa studia la funzionalità sia dei coni che dei bastoncelli
- Si compone di un'onda a, di un'onda b e di un'onda c
- L'onda a è espressione della funzione dei fotorecettori
- L'onda b è espressione della funzione delle cellule del Muller
- L'onda c è correlata alla funzione dell'EPR (ma è poco usata nella pratica clinica)
- 2. L'ERG scotopico studia la funzionalità del sistema dei bastoncelli. Richiede un adattamento al buio (15 minuti). L'onda b culmina dopo 100 msec.
- 3. L'ERG fotopico studia selettivamente la funzionalità di coni
- Viene evocato dopo adattamento alla luce
- L'onda b culmina tra i 20 e i 50 msec
- L'erg Flicker studia il sistema dei coni mediante stimolazione a 30 Hz (dopo adattamento fotopico): il tracciato che ne deriva è una sinusoide di cui si valutano l'ampiezza e la fase

# ERG focale

- Stimola selettivamente l'area maculare
- Si utilizza un monitor visivo
- Può avvalersi di una stimolazione pattern a 8Hz che studia la funzionalità delle cellule multifocali, oppure da una modulazione di luminanza a 8Hz che studia la funzionalità maculare in toto, oppure infine da una stimolazione da modulazione di luminanza a 30Hz che studia gli strati superficiali della macula
- Si usano elettrodi da fornice e pertanto non può essere eseguito sotto i 2 anni di età
- Viene valutata l'ampiezza della P50, cioè l'onda che culmina a 50 msec
- La componente 2P è alterata nella RP, nella Best e retinoschisi XLink
- La componente 2 F nella Best, stargardt, distrofia dei cono, rp
- La componente 1 F è alterata nella stargardt, distrofia dei cono, RP

## **ERG nella Ipoplasia Maculare dell'Albinismo**

**ERG scotopico ipervoltato  
(manca il filtro dell'epitelio  
pigmentato)**

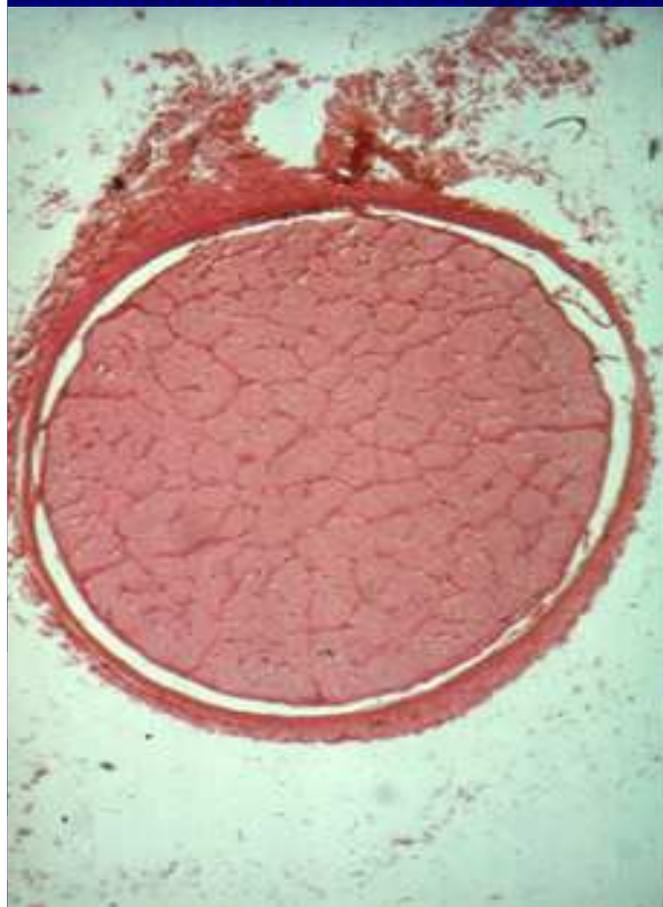
**ERG fotopico normovoltato**

**ERG flicker normovoltato**

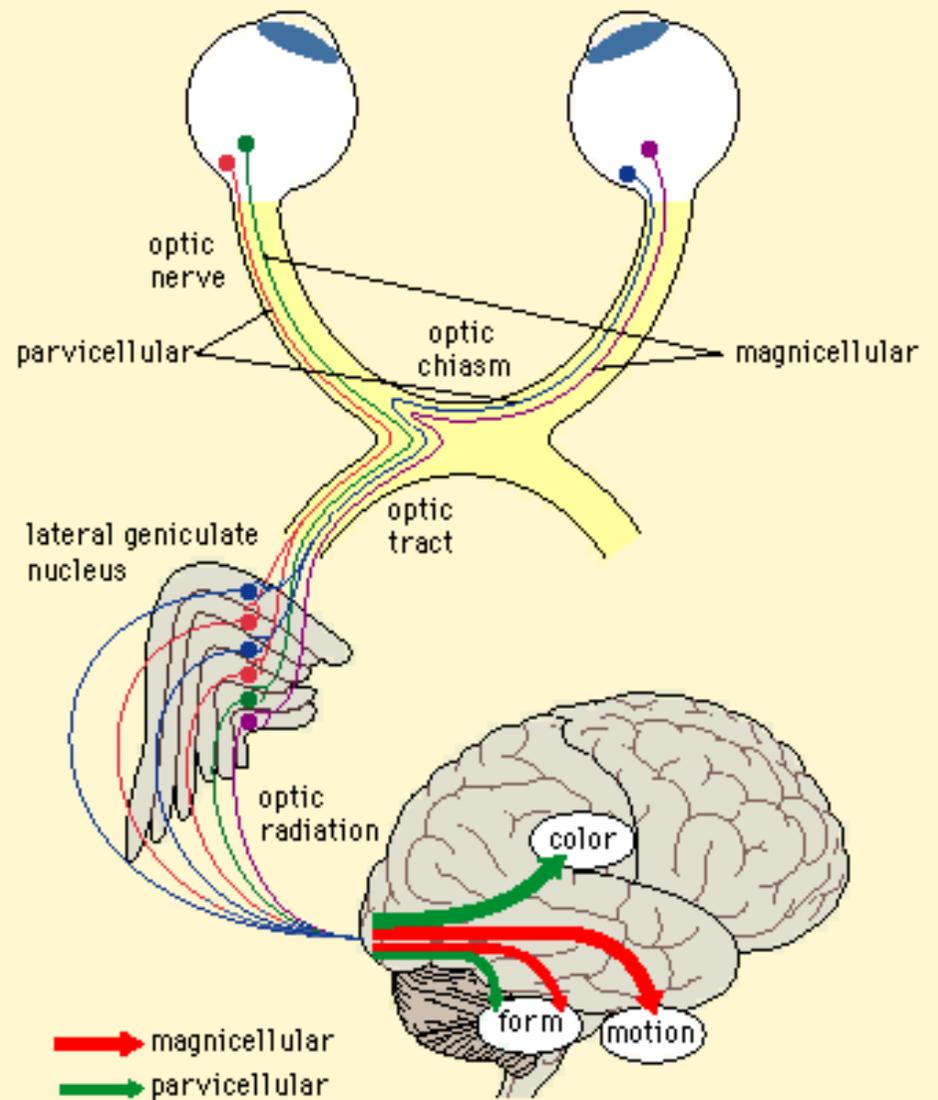
# VIA OTTICA

- La via ottica è deputata al trasporto degli impulsi luminosi provenienti dalla retina nell'area ottica primaria dell'emisfero cerebrale
- Essa ha inizio nell'occhio dai fotorecettori della retina, ossia dalle cellule dei bastoncelli e dalle cellule dei cono, che sono da ritenersi neuroni sensitivi profondamente modificati
- Le cellule dei bastoncelli e dei cono contraggono sinapsi con le cellule bipolari della retina, le quali rappresentano pertanto i secondi neuroni della via ottica
- Le cellule bipolari a loro volta contraggono sinapsi con le cellule multipolari (o cellule gangliari) della retina, che sono pertanto i terzi neuroni della via ottica
- I neuriti delle cellule gangliari abbandonano l'occhio, costituendo il nervo ottico

**NERVO OTTICO:** è una struttura nervosa che serve a trasferire gli impulsi elettrici visivi dall'occhio al cervello dove poi verranno elaborati. E' lungo circa 5 cm, con un diametro che varia dai 3 ai 7 mm ed è composto da circa un milione di fibre nervose.



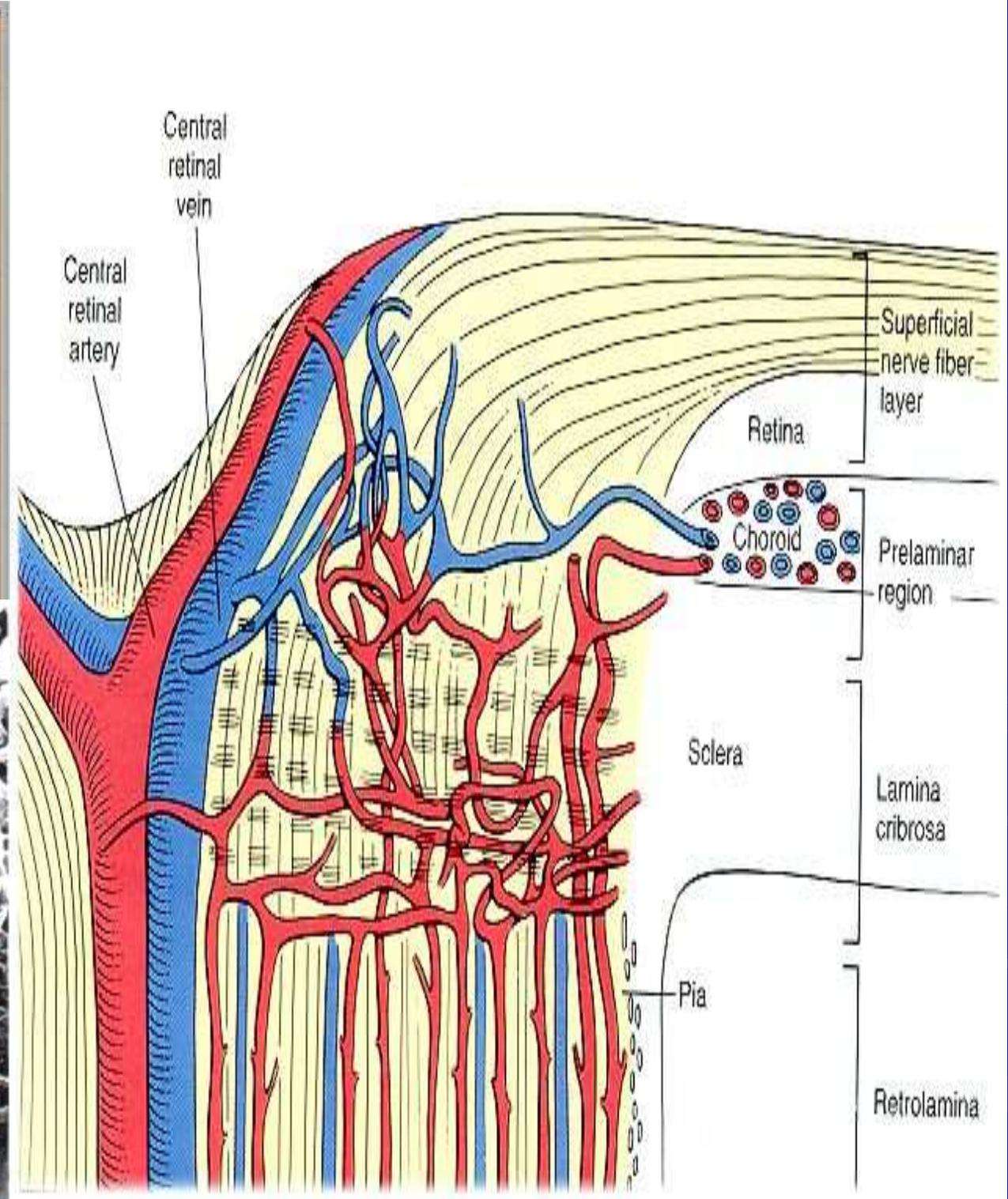
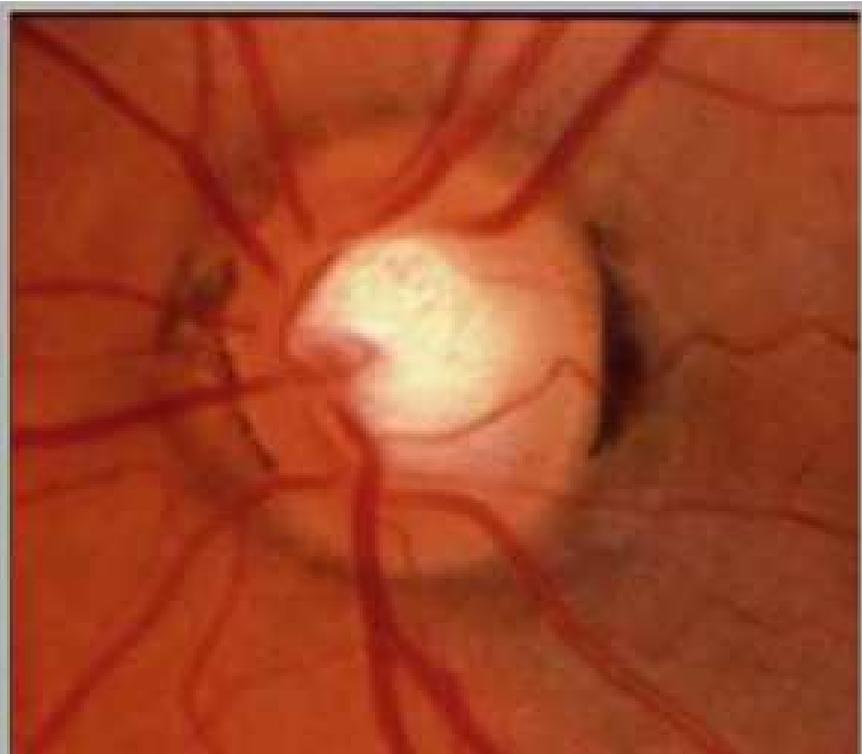
## DISTRIBUTION OF HIGHER-ORDER VISUAL PROCESSING



fk13001a.mov

# Nervo ottico

- Nel nervo ottico sono da distinguersi tre gruppi di fibre nervose provenienti dalla retina:
- Le fibre maculari, che rappresentano circa un terzo delle fibre del nervo e che sono provenienti dalla zona maculare della retina, deputata alla visione distinta
- Le fibre temporali, che sono le fibre perimaculari, provenienti dalla parte temporale della retina
- Le fibre nasali, che sono perimaculari, provenienti dalla parte nasale della retina
- Il nervo ottico mette capo al chiasma ottico



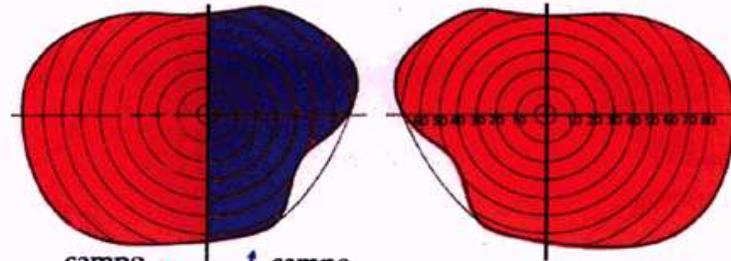
ARCOLO DI HALLER-ZINN

# Chiasma ottico

- Il nervo ottico mette capo al chiasma ottico
- Qui le fibre maculari per metà si incrociano, passando così nel tratto ottico eterolaterale, per metà invece proseguono dirette nel tratto ottico omolaterale
- Le fibre temporali della retina proseguono tutte dirette entro il tratto ottico omolaterale
- Le fibre nasali si incrociano totalmente e vanno pertanto nel tratto ottico eterolaterale
- Praticamente ogni tratto ottico viene ad essere costituito dalle fibre nervose che provengono dalla metà temporale della retina dello stesso lato e da quelle che provengono dalla metà nasale della retina del lato opposto.

- Dal chiasma ottico si diparte il tratto ottico.
- Il tratto ottico fa capo al corpo genicolato laterale del talamo
- In particolare le fibre maculari si portano nella parte centrale del corpo genicolato laterale, mentre nella parte mediale del corpo genicolato laterale arrivano le fibre nervose che provengono dal quadrante temporale superiore della retina omolaterale e quelle che provengono dal quadrante nasale superiore della retina controlaterale. Infine nella parte laterale del corpo genicolato laterale arrivano le fibre del settore inferiore temporale della retina dello stesso lato e le fibre derivanti dal quadrante nasale inferiore del lato opposto
- Il corpo genicolato laterale dà origine alla Radiazione Ottica (del Gratiolet) la quale decorre dapprima nel segmento retrolenticolare della capsula interna e poi di lato al corno occipitale del ventricolo laterale.
- Essa mette capo alla corteccia cerebrale dell'area ottica primaria o area 17, corrispondente ai labbri della scissura calcarina del lobo occipitale dell'emisfero cerebrale

CAMPI VISIVI MONOCULARI



campo visivo sinistro      campo visivo destro

emiretine nasali

emiretina temporale

nervo ottico

chiasma ottico

nucleo genicolato laterale

radiazione ottica

tetto ottico

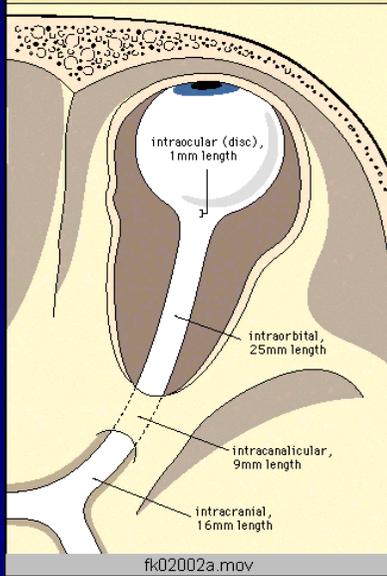
tratto ottico

corteccia visiva primaria (area 17)

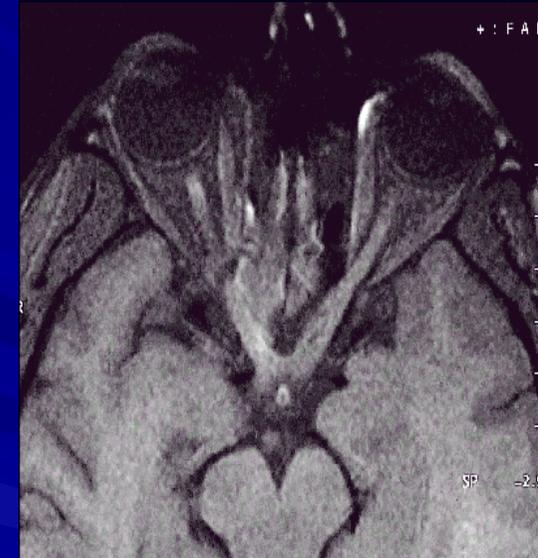
23. Vie visive principali.

occhio.X1

THE FOUR PORTIONS OF THE OPTIC NERVE



fk02002a.mov



fk01007d.mov

## 4. Percorso anomalo delle fibre nervose temporali dei nervi ottici al chiasma

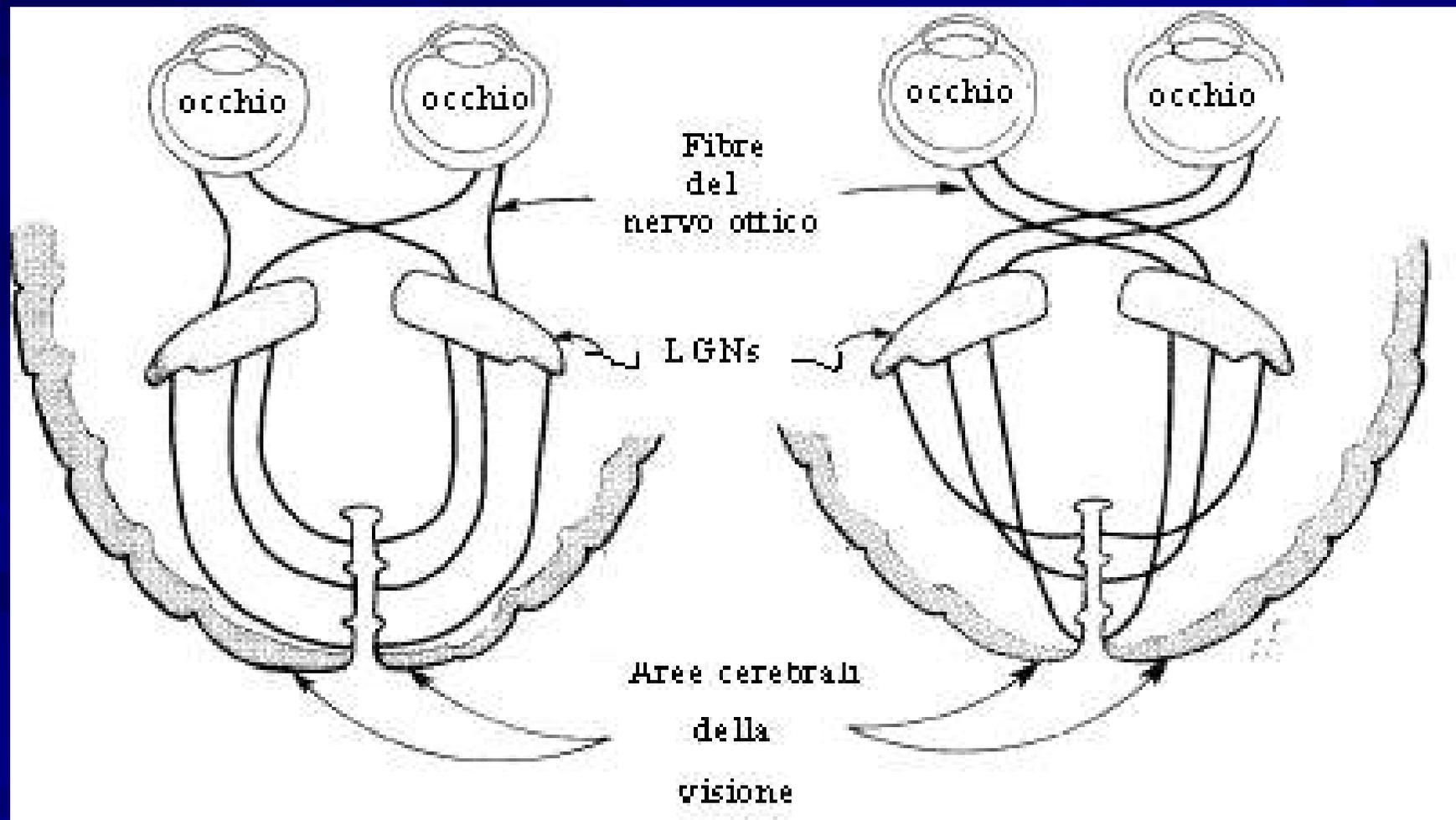
### ■ Percorso anomalo dei nervi ottici al chiasma è responsabile nell'albinismo del nistagmo

Sembra sia l'unica anomalia oculare specifica dell'Albinismo, senza la cui evidenza clinica (stereopsi ridotta o assente) o elettrofisiologica (VEP asimmetrico) non è possibile fare diagnosi di Albinismo, soprattutto nei casi dubbi. Negli albinici:

Le fibre nervose della retina temporale, giunte a livello del chiasma ottico, decussano e si proiettano al nucleo genicolato controlaterale, piuttosto che al nucleo genicolato omolaterale, determinando una riduzione delle fibre che si proiettano omolateralmente, una disorganizzazione e frammentazione del modello laminare dei nuclei genicolati dorso-laterali (LGNs) ed una disorganizzazione delle proiezioni dirette da questi nuclei alla corteccia visiva.

Ne segue che l'imput visivo dell'occhio destro è quasi esclusivamente diretto verso l'emisfero sinistro e viceversa, per cui non si ha la sovrapposizione dei campi visivi (l'emisfero sinistro è interessato solo al campo visivo di destra), con conseguente riduzione della funzione binoculare (poche fibre retinogeniculostriate si portano comunque omolateralmente), necessaria per la visione spaziale (stereoscopica), che risulta quindi ridotta o assente.

- **Percorso delle fibre del nervo ottico** in un soggetto normale (a sinistra) e in un soggetto albino (a destra). Spiegazione nel testo. Da King, Facts about Albinism.



# Come dimostrare il percorso anomalo delle fibre nervose temporali dei nervi ottici al chiasma negli albin

- I **VEP** (potenziale evocato visivo), sono un esame strumentale per il rilevamento dell'**anomala distribuzione topografica delle proiezioni retino-geniculolate-corticali**,
- consistente nel posizionare, sull'area occipitale e nasion del soggetto in esame, elettrodi registranti, che consentono di individuare le asimmetrie interemisferiche, in seguito alla stimolazione monocolare.
- L'ampiezza della risposta risulta sproporzionatamente più grande nell'emisfero controlaterale all'occhio stimolato, piuttosto che essere quasi uguale per ogni emisfero.

- Gli **stimoli pattern** (immagini con una “trama” e un “disegno” regolari, ad esempio una scacchiera luminosa) si sono rivelati i più efficaci nell’individuare il “misrouting” nell’Albinismo, quando messi a confronto con altre condizioni di stimolo (°Creel, 1981).
- Tenuto conto, inoltre, che il profilo VEP è età-specifico (può essere, infatti, utilizzato anche per seguire lo sviluppo e la funzionalità delle vie visive dopo la nascita), il test è stato affinato nel corso del tempo, mettendo in atto procedure appropriate all’età (stimoli flash per i neonati, stimoli pattern onset per i più grandi) ed alla quantificazione dell’estensione dell’anomalia (°Apkarian, 1992; °Hoffmann, 2005), così da fornire una individuazione, quanto più attendibile possibile, del misrouting VEP albino, soprattutto in casi dubbi, ed una diagnosi differenziale definitiva.

## 5 . VEP negli albinici

- (Apkarian, 1991): l'asimmetria VEP controlaterale che riflette il misrouting retinico temporale si evince solo nei pazienti albinici.

# RMN del chiasma ottico

- Studi di immagini di risonanza magnetica (**MRI**) rivelano che le dimensioni e l'architettura (configurazione) del chiasma ottico nei soggetti albinici sono diverse da quelle nei soggetti normali di controllo rispecchiando l'incrocio atipico delle fibre ottiche nell'albinismo (\*Schmitz, 2003). Questo approccio non è stato però ancora sufficientemente testato da poter sostituire la VEP.



- L'origine del misrouting sembra correlato alla riduzione/assenza della melanina nell'occhio, durante le prime fasi dell'embriogenesi (primo trimestre di gravidanza).
- La melanina (topografia e tempo di comparsa) potrebbe avere un ruolo diretto nello sviluppo della proiezioni ottiche, influenzandone la direzione (°Silver, 1981), se non addirittura le proporzioni di cellule retiniche gangliari che si incrociano al chiasma (°Marcus, 1996).
- Studi recenti suggeriscono che i geni responsabili dell'Albinismo alterino lo sviluppo dei nervi ottici, agendo sullo sviluppo della retina, piuttosto che sulle fasi dello sviluppo dei nervi ottici (°Mason, 1998).
- L'introduzione del gene della tirosinasi in topi e conigli generati da ceppi albini corregge il misrouting ottico, normalmente osservato in questi animali (Jeffery, °1997, \*2004).

# Potenziali Evocati Visivi PEV

- I PEV consentono di valutare la risposta delle vie ottiche
- La stimolazione può essere da stimolo non strutturato (FLASH) o strutturato (PATTERN)
- Viene registrato mediante un elettrodo posto in regione occipitale, un elettrodo di riferimento posto sul nasion e un elettrodo di massa posto 4-5 cm al di sopra del nasion lungo la linea mediana
- Lo stimolo luminoso induce la comparsa di un impulso che viene registrato a livello della corteccia visiva
- Le onde più frequentemente registrate sono:
  - la N75 (onda negativa che culmina a 75msec)
  - la P100 (onda positiva che culmina a 100msec)
  - la 125 (onda negativa che culmina a 125msec)Clinicamente la P100 riveste maggiore importanza
- Entro i 2 anni di età lo stimolo da preferire è quello non strutturato (lampada)

# Potenziali Evocati Visivi PEV

- La stimolazione può essere da stimolo non strutturato (FLASH) o strutturato (PATTERN)
- entro i 2 anni di età lo stimolo da preferire è quello non strutturato (lampada posta a 40-50 cm dal bambino)
- In questa fascia di età si valuta la morfologia generale del tracciato e la latenza della P100: in condizioni fisiologiche il tracciato si comincia a strutturare intorno alla 24° settimana, raggiunge valori comparabili con quelli dell'adulto intorno ai 2 anni. In questo range temporale si assiste alla comparsa della P100 e alla progressiva riduzione della sua latenza. La latenza della P100 si attesta sui 150msec alla 26° settimana e raggiunge i 100msec intorno al primo anno di vita
- Dopo i 2 anni si preferisce lo stimolo strutturato che garantisce una maggiore affidabilità dei risultati

# Potenziali Evocati Visivi PEV con stimolo strutturato

- Lo stimolo può essere ottenuto mediante un monitor oppure mediante appositi occhialini se si vede che il piccolo tende a distogliere lo sguardo dal monitor
- Considerato il posizionamento dell'elettrodo registrante i PEV (particolarmente se da stimolo strutturato) ci forniscono importanti informazioni sulla macula e sulle vie ottiche anomale dell'albino
- Infatti la rappresentazione corticale della macula è infatti maggiore rispetto a quella della retina periferica

# 5. Nistagmo negli albinici

- **Nistagmo congenito negli albinici.** Osservabile ad un esame ad occhio nudo, è un movimento orizzontale involontario degli occhi che compromette la qualità della visione. Di tipo pendolare o saccadico, è a volte associato ad un movimento compensatore del capo (ciondolare del capo) o ad una posizione compensatrice del capo (inclinazione del capo), in grado di ridurre l'entità del movimento oculare, grazie al raggiungimento del punto nullo (posizione dello sguardo in cui il nistagmo è meno severo), e quindi il movimento continuo dell'immagine retinica, migliorando, di conseguenza, l'acuità visiva. Presente in quasi tutti gli albinici, si manifesta, di solito, nei primi tre mesi di vita e può essere preceduto da un periodo di scarsa fissazione. In pochi casi è presente alla nascita. Inizialmente molto veloce, può tendere a diminuire con l'età, ma di rado scompare completamente.

# Nistagmo negli albinici

Il meccanismo responsabile del nistagmo: è possibile che questo ruolo sia assunto dall'anomalia del percorso dei nervi ottici (Apkarian ne dimostra il contrario; °Apkarian, 1991) o che tutti i cambiamenti oculari albinotici possano contribuire al suo sviluppo (\* King, 2001), come del resto contribuiscono alla riduzione dell'acuità visiva (in questo caso però l'ipoplasia foveale è il principale fattore limitante).

Il fatto che esso si presenti poco dopo la nascita, momento in cui la fovea normalmente pigmentata sta maturando, suggerisce che la mancanza della normale funzione foveale non abbia un ruolo critico nello sviluppo del nistagmo (° Collewijn, 1985).

# NISTAGMO

DEFINIZIONE: Il nistagmo è un'oscillazione involontaria e ritmica degli occhi.

CLASSIFICAZIONE: Le due figure più comuni sono:

1. il nistagmo pendolare
2. il nistagmo saccadico
  - il pendolare indica un movimento degli occhi che ha la stessa velocità in qualsiasi direzione,
  - mentre il saccadico indica un movimento degli occhi che ha una velocità diversa e, per convenzione, la componente veloce (fase rapida) definisce la direzione del nistagmo (il nistagmo batte nella direzione della fase rapida). Questo significa che un nistagmo saccadico che batte a destra ha una fase lenta verso sinistra e una fase rapida (jerk) verso destra.
  - Il nistagmo può essere classificato anche in base:
    1. alla frequenza (numero di oscillazioni per unità di tempo)
    2. ampiezza (il maggiore percorso che gli occhi compiono durante il loro movimento);
  - infine, il nistagmo può essere orizzontale, verticale, rotatorio, obliquo e circolare.

# Caratteristiche del nistagmo

- Le caratteristiche del movimento del nistagmo possono cambiare nelle diverse posizioni di sguardo.
- Può accadere, per esempio:
- che un nistagmo pendolare diventi saccadico nelle estreme posizioni di sguardo
- come anche che certe posizioni modifichino l'ampiezza e la frequenza del nistagmo stesso.

Le modifiche della ampiezza e frequenza del nistagmo sono tipiche del nistagmo saccadico che spesso presenta un *null point* (una posizione di sguardo in cui il nistagmo si riduce notevolmente) posizionato in direzione opposta alla sua fase rapida (legge di Alexander); un nistagmo saccadico che batte a destra (fase rapida verso destra) aumenta le sue oscillazioni nella posizione di sguardo di destra e migliora in quella di sinistra. Questo genera una posizione anomala del capo con testa ruotata verso destra e una preferenza della posizione di sguardo di sinistra.

# Come descrivere un nistagmo

- Il primo passo da compiere sarà quello di abituarsi a "descrivere" un nistagmo, analizzando tutti quegli aspetti che ci aiuteranno a classificare la forma.
- E' noto che il nistagmo può essere:
  1. **saccadico**, costituito cioè da un movimento lento di deriva seguito da una rapida ripresa di fissazione (saccade), oppure
  2. **pendolare** caratterizzato da lente oscillazioni, in cui non è riconoscibile la saccade di rifissazione. Il nistagmo saccadico ha una sua **direzione** determinata dalla direzione della fase rapida, in altre parole dal punto verso cui "batte" il nistagmo. Una sua peculiarità, nota come legge di Alexander, è data dall'aumento dell'ampiezza delle scosse quando lo sguardo è diretto verso la fase rapida.
  3. Anche il **piano** di oscillazione deve essere annotato (orizzontale, verticale, rotatorio ecc.); in genere il nistagmo è uniplanare, cioè solo orizzontale (es. nistagmo congenito) o verticale (es. downbeat), anche se è possibile che si associno più componenti, e che ad un movimento orizzontale si accompagni, per esempio, una torsione del bulbo.
  4. **L'ampiezza**, ovvero l'entità dell'escursione oscillatoria, (fine, media, grossolana) e
  5. la **frequenza** (tremore, bassa, moderata e alta) sono altri importanti attributi del nistagmo. Questi elementi possono essere egregiamente valutati, in un paziente sopra i tre anni, utilizzando il monitor dell'autorefrattometro, che permette di rilevare, a forte ingrandimento, tutti i dati relativi al comportamento monoculare.
  6. In un secondo tempo sarà sufficiente valutare se il nistagmo sia **coniugato**, ovvero presenti direzione, ampiezza e frequenza simili in entrambi gli occhi, o **dissociato**.

# CLASSIFICAZIONE DEL NISTAGMO

■ CLASSIFICHIAMO IL NISTAGMO IN:

■ NISTAGMO CONGENITO

■ NISTAGMO ACQUISITO

**IL NISTAGMO CONGENITO COMPRENDE:**

1. IL NISTAGMO CONGENITO MOTORIO
2. IL NISTAGMO SENSORIALE
3. IL NISTAGMO ALTERNANTE PERIODICO
4. IL NISTAGMO LATENTE

**IL NISTAGMO ACQUISITO COMPRENDE:**

1. SPASMUS NUTANS
2. NISTAGMO TIPO SEE SAW
3. NISTAGMO CON SPASMI IN CONVERGENZA E RETRAZIONE
4. OPSOCLONO
5. NISTAGMO MONOCULARE
6. NISTAGMO DISSOCIATO

# IL NISTAGMO CONGENITO SENSORIALE

- Il nistagmo sensoriale è la forma più comune di INS in ambito pediatrico ed è secondario ad anomalie della via ottica afferente (cataratta congenita, anomalie del nervo ottico come ipoplasia e colobomi, malattie retiniche come albinismo, acromatopsia, cecità notturna stazionaria congenita, retinoschisi giovanile X linked, amaurosi congenita di Leber, ecc...). Una inadeguata formazione di immagini a livello retinico e quindi a livello corticale provoca la mancanza di formazione del normale riflesso di fissazione. Se la perdita del visus è presente sin dalla nascita il nistagmo comparirà verso i 3 mesi e la sua gravità dipenderà dalla entità della perdita del visus. La forma più comune è il nistagmo pendolare che talvolta nello sguardo laterale diventa saccadico, ma tutti i tipi di onde possono essere presenti.
- La scoperta di un nistagmo sensoriale con movimento orizzontale senza fissazione, non riconducibile ne al tipo pendolare ne al saccadico è generalmente associato ad un visus uguale o inferiore a 1/10.

# TRATTAMENTO DEL NISTAGMO

Il trattamento del nistagmo,  
sia con prismi che con la chirurgia  
muscolare extraoculare,  
mira essenzialmente al miglioramento della  
eventuale posizione anomala del capo  
e conseguente miglioramento dell'acutezza  
visiva in posizione primaria.

# TRATTAMENTO DEL NISTAGMO

- TRATTAMENTO CON PRISMI
- TRATTAMENTO CHIRURGICO

- I prismi possono migliorare il torcicollo spostando l'immagine all'interno della *null zone area* o possono migliorare l'acutezza visiva stimolando la convergenza. Possono essere usati come unico trattamento o anche per assicurare il risultato chirurgico. Generalmente si utilizzano i prismi press-on di Fresnel di circa 10 DP-20 DP con l'apice montato in direzione della null zone. Per esempio, in caso di un paziente con posizione anomala del capo con testa ruotata a sinistra e la null zone nella posizione di sguardo di destra, il prisma, sull'occhio di destra deve essere posizionato base-in sull'occhio di sinistra base-out.
- Prismi base-out, generalmente di 5 DP-10 DP, possono essere anche usati per stimolare la convergenza fusionale e di conseguenza per ridurre le scosse nistagmiche e migliorare l'acutezza visiva.

# Chirurgia del nistagmo

- La chirurgia del nistagmo mira a correggere la posizione anomala del capo spostando il null point in posizione primaria, migliorando così l'acutezza visiva del paziente mentre guarda dritto.
- La chirurgia raccomandata è una procedura combinata di recessione/resezione in entrambi gli occhi (intervento di Kestenbaum-Anderson) o, a volte, una recessione dei 4 muscoli retti orizzontali.

# 7. DISTURBI DELLA RIFRAZIONE NEGLI ALBINI

- Frequente è la presenza di miopia o ipermetropia e astigmatismo (nel range di 10 diottrie o più). Lo sviluppo corretto della rifrazione dell'occhio e la crescita postnatale dell'occhio sembra siano regolate dalla qualità delle immagini ricevute dalla retina. Quando la retina riceve immagini defocalizzate l'occhio tenta di compensare cambiando la forma del globo oculare (allungando o accorciando la lunghezza focale) per migliorare la qualità dell'immagine. Il tentativo generalmente fallisce, ma l'occhio alla fine della crescita conserva la forma anomala precedentemente assunta, che determina significativi errori di rifrazione.

## 6. STRABISMO NELL'ALBINISMO

- **Strabismo alternante.** Suggestisce, insieme alla riduzione della visione stereoscopica, la presenza del “misrouting” delle fibre ottiche. Consiste nella soppressione, intermittente ed alternante, della visione in ogni occhio. Con deviazioni sia verticali che orizzontali, non sviluppa ambliopia e non richiede generalmente (se non per motivi estetici), correzione chirurgica.

# conclusioni

- **Le manifestazioni cliniche dell'apparato visivo comuni a tutte le forme di Albinismo sono alterazioni specifiche ed indispensabili per la diagnosi o la definizione dell'albinismo**

- **Le manifestazioni cliniche comuni a tutte le forme di Albinismo, patognomoniche per la diagnosi sono le anomalie dell'occhio e dell'apparato visivo: alterazioni specifiche ed indispensabili per la diagnosi o la definizione dell'albinismo. Queste anomalie sono comuni in tutti i tipi di albinismo, e appaiono correlate alla riduzione di melanina durante lo sviluppo embrionale e la vita postnatale.**

- **La riduzione della melanina dà luogo ad un'iride trasparente che trasmette la luce attraverso il tessuto irideo e alla transilluminazione del globo oculare.**

**Nell'albinismo, la melanina dell'epitelio pigmentato della retina è notevolmente ridotta o assente, rendendo la retina trasparente; come risultato, i vasi della coroide sono visibili all'oftalmoscopio sotto la retina.**

**La più marcata alterazione del sistema ottico nell'albinismo è l'anormale decussazione delle fibre ottiche a livello del chiasma. In un occhio maturo, pigmentato durante lo sviluppo, le fibre nervose della retina nasale si incrociano al chiasma e terminano al nucleo genicolato controlaterale, mentre le fibre della retina temporale non si incrociano e terminano al nucleo genicolato omolaterale.**

**Nell'uomo, il rapporto tra fibre controlaterali (decussate) e omolaterali (non decussate) è di circa 55:45. Ciò consente la sovrapposizione dei campi visivi, impulsati alla corteccia visiva bilaterale da entrambi gli occhi e la visione stereoscopica.**

**Questo rapporto è notevolmente alterato nell'albinismo. La proporzione di fibre decussate probabilmente supera il 90% in tutti i mammiferi con albinismo.**

**La deviazione delle fibre ottiche al chiasma può essere rilevata clinicamente tramite la registrazione delle risposte visive evocate monolaterali. Il nistagmo è presente in tutti i pazienti. Il meccanismo responsabile del nistagmo non è stato pienamente compreso.**