



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Glaucoma secondario dopo
vitrectomia e tamponamento con
olio di silicone**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Cesare Mariotti

Tesi di Laurea di:
Stefano Mennecozi

Correlatore:
Dott. Michele Nicolai

A.A. 2019/2020

INDICE

INTRODUZIONE	3
1. VITRECTOMIA.....	3
2. AGENTI TAMPONANTI	5
2.1 Gas espandibili	5
2.2 Olio di silicone	5
2.2.1. Caratteristiche chimico-fisiche	6
2.2.2 Applicazioni	9
2.3 Tamponanti pesanti	9
2.4 HSO	10
2.4.1 Vantaggi degli HSO	11
2.4.2 Potenziali indicazioni	11
2.4.3 Oxane HD™	12
2.4.4 Densiron 68™	12
2.5 Proprietà fisiche di un tamponante ottimale	13
3. COMPLICANZE DEGLI OLI DI SILICONE	15
3.1 Cataratta.....	15
3.2 Cheratopatia.....	16
3.3 Retina e nervo ottico.....	16
3.4 Complicanze extraoculari	17
3.5 Glaucoma.....	18
4. GLAUCOMA PRECOCE DA OLIO DI SILICONE	20
4.1 Blocco pupillare.....	20
4.2 Gestione terapeutica	21
5. GLAUCOMA A LUNGO TERMINE DA OLIO DI SILICONE	23
5.1 Epidemiologia e fattori di rischio	23
5.1.1 IOP preoperatoria	24
5.1.2 Diabete mellito	24
5.1.3 Stato del cristallino	25
5.1.4 Olio di silicone in camera anteriore.....	25
5.1.5 Durata del tamponamento.....	26
5.1.6 Altri fattori chirurgici	26
5.1.7 Retinite da cytomegalovirus (CMV)	27
5.2 Patogenesi.....	27
5.2.1 Emulsificazione	28
5.2.2 Infiammazione intraoculare	29
5.2.3 Corticosteroidi topici	30
5.2.4 Stress ossidativo	30

5.2.5 Modello SOHU.....	31
5.3 Gestione terapeutica	33
5.3.1 Terapia medica	34
5.3.2 Trabeculoplastica Laser Selettiva (SLT)	35
5.3.3 Ciclofotocoagulazione transclerale.....	35
5.3.4 Rimozione dell'olio di silicone.....	36
5.3.5 Trabeculectomia	37
5.3.6 Dispositivi di drenaggio del glaucoma (GDD).....	37
5.3.7 Ex-Press™ Mini-Shunt.....	38
GLAUCOMA SECONDARIO DOPO VITRECTOMIA E TAMPONAMENTO CON	
OLIO DI SILICONE	39
<i>Obiettivo della ricerca</i>	39
<i>Materiali e metodi</i>	39
Disegno dello studio	39
Caratteristiche dei pazienti	40
Tecnica chirurgica e follow-up.....	40
Analisi statistica	42
<i>Risultati</i>	42
Fattori di rischio	42
Glaucoma secondario e trattamento.....	43
<i>Discussione</i>	44
<i>Conclusioni</i>.....	48
FIGURE.....	49
TABELLE.....	58
GRAFICI.....	59
BIBLIOGRAFIA	62

INTRODUZIONE

1. VITRECTOMIA

La vitrectomia è una procedura microchirurgica che prevede la rimozione del corpo vitreo, che occupa il segmento posteriore dell'occhio, per effettuare la quale vengono inserite delle cannule molto sottili, che possono avere varie dimensioni, mediante una incisione nella sclera. L'incisione deve essere effettuata posteriormente al limbus sclerocorneale, rispettivamente a 3.5 mm negli occhi pseudofachici o afachici, e a 4 mm negli occhi fachici.

I primi approcci alla chirurgia maggiore del vitreo avvennero nel 1969, quando David Kasner usò una tecnica a cielo aperto con spugne di cellulosa e forbici per rimuovere un corpo vitreo opaco¹. L'introduzione della vitrectomia via pars plana (Pars Plana Vitrectomy, PPV) fu una rivoluzione nella chirurgia oftalmica che permise il trattamento con successo di molte condizioni precedentemente intrattabili.

Nel 1971, Machemer et al², descrissero l'uso di un vitreotomo a 17-gauge, con un diametro di 1.5 mm, da inserire tramite un'incisione sclerale di 2.3 mm. Questo strumento, chiamato VISC (Vitreous Infusion Suction Cutter), era formato da un tubo interno ed uno esterno. Il tubo esterno era fermo ed aveva un'apertura dentro la quale si trovava l'estremità rotante del tubo interno, con margini affilati. Una suzione veniva quindi applicata al tubo interno per attirare il vitreo e i margini affilati, ruotando, tagliavano in questo modo il materiale vitreo. Lo strumento era collegato ad un reostato per modificare la velocità rotazionale, ad un sistema di infusione e ad una siringa che permetteva l'applicazione manuale della suzione.

Nel 1974 ci fu l'introduzione di un vitreotomo a 20-gauge, con diametro di 0.9 mm, da parte di O'Malley ed Heintz³. Questa fu l'origine del sistema di sclerotomia via pars plana a 3 porte che divenne il gold standard della vitrectomia. Tale metodo consiste nella creazione di 3 porte con una sclerotomia lineare di 1.4 mm, ottenuta con una lama miringo-vitreo-retinica (MVR). Una porta veniva utilizzata per la linea di infusione, le altre due per una fonte luminosa e per il vitreotomo. Alla fine della procedura le 3 porte venivano chiuse tramite una sutura riassorbibile.

Nel 1996, Chen descrisse una tecnica per creare una sclerotomia via pars plana che fosse autosigillante⁴. Questa prevedeva una incisione sclerale 6 mm posteriore al limbus sclerocorneale, creando un lembo sclerale teoricamente autosigillante.

Si susseguirono rapidamente ulteriori perfezionamenti, e la procedura standard della vitrectomia via pars plana divenne una componente routinaria della chirurgia oftalmica. In seguito l'interesse fu focalizzato sullo sviluppo di ulteriori strumenti a 20-gauge come forcipi e forbici. La PPV usando strumenti a 20-gauge fu il gold standard per quasi 4 decenni.

Nel 2002 fu descritto da Fujii et al⁵ un metodo radicalmente nuovo per effettuare la vitrectomia, che utilizzava i nuovi strumenti a 25-gauge e un approccio transconiungivale, eliminando quindi la necessità di suture sclerali o congiuntivali.

La minore rigidità degli strumenti a 25-gauge, rispetto a quelli a 20-gauge, rendeva però difficile la rotazione del bulbo per accedere al vitreo periferico. Nel 2005, per ovviare a queste difficoltà, Eckardt⁶ sviluppò una vitrectomia transconiungivale priva di suture utilizzando strumenti a 23-gauge.

Più recentemente, i benefici apportati dai sistemi a 25-gauge e 23-gauge, hanno spinto i chirurghi a sviluppare ulteriormente la vitrectomia a 20-gauge. Il contributo maggiore in questo senso è stato dato nel 2007 da Gotzaridis⁷ e Lafeta e Claes⁸.

Nel 2010 per la prima volta sono stati proposti ed utilizzati dei nuovi strumenti a 27-gauge per la vitrectomia microincisionale, dimostrando un ottimo successo anatomico (100%) e funzionale (65% dei pazienti con un miglioramento visivo di 3 o più righe dell'ottotipo)⁹.

Nel 2012 la transizione dalla vitrectomia a 20-gauge alla vitrectomia microincisionale (MIVS), comprendente la chirurgia a 23-gauge, 25-gauge e 27-gauge, fu completata, guidata dai vantaggi come i ridotti tempi chirurgici, il ridotto disagio postoperatorio ed un più rapido recupero. La domanda oggi non è più se utilizzare o meno la MIVS, quanto piuttosto quale tipo di MIVS utilizzare, data l'abbondante scelta tra i sistemi con calibro differente¹⁰.

2. AGENTI TAMPONANTI

In seguito alla rimozione del corpo vitreo, questo dovrà essere sostituito con delle sostanze di varia natura, dette agenti tamponanti.

Il tamponamento, grazie alle proprietà chimico-fisiche delle sostanze tamponanti, consente di determinare l'appianamento della retina e ristabilire così il fisiologico contatto tra retina sensoriale ed epitelio pigmentato retinico.

In dettaglio, gli agenti tamponanti utilizzati in chirurgia sono i gas espandibili, l'olio di silicone e i tamponanti pesanti, tra i quali sono inclusi gli oli di silicone pesanti.

2.1 Gas espandibili

L'iniezione intravitreale di gas espandibili è stata utilizzata ampiamente nella retinopessia pneumatica e nella vitrectomia. Questi gas sono l'esafluoruro di zolfo (SF_6), il perfluoroetano (C_2F_6) e il perfluoropropano (C_3F_8) e, se comparati all'aria, hanno il vantaggio di fornire un tamponamento prolungato delle rotture retiniche, favorendo una stabile adesione corioretinica. Il volume di SF_6 raddoppia entro 24-48 ore, mentre C_3F_8 può quadruplicare il proprio volume in 48-72 ore. La longevità di aria, SF_6 puro, C_2F_6 e C_3F_8 nella cavità vitrea è rispettivamente di 5-7 giorni, 2-3 settimane, 4-6 settimane e 6-8 settimane¹¹.

Questi gas a lunga durata sono degli agenti tamponanti efficaci, tuttavia, avendo un peso specifico inferiore rispetto al vitreo, possono fornire un supporto adeguato alla retina superiore, ma mancano di efficacia per la retina inferiore, in particolare quando il riempimento della cavità vitrea è subtotale.

Questo li rende meno utili per la chiusura di rotture retiniche inferiori e per prevenire una vitreoretinopatia proliferativa (PVR), che solitamente ha origine nei quadranti inferiori¹².

2.2 Olio di silicone

L'olio di silicone fu introdotto come sostituto del vitreo nella chirurgia vitreoretinica nel 1962 da Cibis et al. ed è ormai in uso da quasi 60 anni, rimanendo l'unico sostituto del vitreo a lungo termine utilizzato dalla maggior parte dei chirurghi vitreoretinici¹³.

L'introduzione del poli-dimetil-silossano (PDMS) come olio di silicone per tamponare i distacchi di retina risale ai primi anni '80 e fu uno dei più importanti miglioramenti nel trattamento efficace del distacco di retina¹⁴.

In principio le indicazioni all'uso di PDMS in combinazione alla vitrectomia furono i distacchi di retina complicati con vitreoretinopatia proliferativa, i distacchi di retina trazionali associati a severa retinopatia diabetica, le rotture retiniche giganti e i traumi oculari. Più recentemente le indicazioni terapeutiche si sono estese anche ai distacchi di retina dovuti a fori maculari in occhi altamente miopi, fori maculari cronici e persistenti, distacco di retina colobomatoso, uveite cronica con ipotonia e condizioni che richiedano un tamponamento a lungo termine¹².

2.2.1. Caratteristiche chimico-fisiche

Il silicone è una sostanza sintetica formata da silicio (Si), l'elemento chimico più presente nella crosta terrestre dopo l'ossigeno.

L'olio di silicone è la forma liquida del silicone, che consiste in unità ripetute di silossani (-Si-O-) ed è la stessa sostanza utilizzata, in forma solida, per il cerchiaggio sclerale.

L'olio di silicone standard (PDMS) ha, allo stesso modo dei gas espandibili, un peso specifico inferiore all'acqua. In particolare il suo peso specifico è di 0.97 g/cm³ e questo gli consente di fornire un ottimo supporto alla retina superiore in posizione eretta, mentre ha poca efficacia nelle rotture e distacchi di retina inferiori.

A differenza dei gas invece, il volume dell'olio di silicone non si modifica nel tempo, motivo per cui richiede un posizionamento meno rigido del paziente operato ed è quindi preferibile nei bambini o nei pazienti non in grado di avere una posizione ottimale postoperatoria.

Il suo volume inoltre non è influenzato molto dalla pressione atmosferica, venendo dunque preferito nei pazienti che abbiano necessità di prendere voli aerei nel periodo postoperatorio¹⁵.

Esistono degli oli di silicone, formati da silossani uniti ad alcani (dei composti chimici insaturi contenenti almeno un doppio legame carbone-carbone), che invece hanno un peso specifico maggiore dell'acqua e vengono chiamati oli di silicone pesanti (HSO, heavy silicone oil). [Cap. 2.4]

La tensione superficiale e la tensione interfacciale sono due caratteristiche importanti nell'interazione dell'olio di silicone con le strutture intraoculari.

La tensione superficiale è data dalla somma delle forze attrattive e repulsive tra le molecole, complessivamente conosciute come forze di Van der Waals.

Considerando una goccia d'acqua nell'aria, le molecole di acqua centrali sono ugualmente attratte tra di loro, mentre quelle in periferia sono attratte solo dalle molecole periferiche adiacenti.

La forza effettiva totale (tensione superficiale) di questa energia superficiale spinge le molecole periferiche verso l'interno, riducendo in questo modo l'area della goccia.

Allo stesso modo, la tensione interfacciale rappresenta una simile forza molecolare, ma si applica solo quando l'interfaccia è tra due liquidi. Quindi la tensione di interfaccia viene definita come la forza necessaria a mantenere una bolla intatta all'interno di un altro liquido.

La viscosità fa riferimento alla capacità di un fluido di resistere alla deformazione a causa di stress da taglio o estensionale, ovvero per deformare un olio di silicone a maggiore viscosità, come i silossani a catena più lunga, è necessario un maggiore stress da taglio. Al contrario, un olio di silicone a minore viscosità consente più facilmente la deformazione o la dispersione da una grande bolla in piccoli droplets. Oltre allo stress da taglio, i fluidi possono essere deformati anche da forze estensionali, che possono stirare il materiale fino a romperlo e formare goccioline.

La dispersione è la divisione di un liquido in piccole bolle. Queste hanno una tensione superficiale intrinseca maggiore delle bolle più grandi a causa del proprio diametro, che le predispone all'unione con le bolle più grandi. Solamente quando le bolle piccole non sono in grado di unirsi con quelle più grandi possiamo classificare questo cambiamento come emulsificazione.

È importante distinguere quindi tra emulsificazione e dispersione, sebbene spesso questi due termini vengano confusi e usati indistintamente.

Nel fenomeno di emulsificazione può essere coinvolto un gran numero di processi chimici e fisici e di meccanismi diversi. Le teorie principali a riguardo sono tre:

- La teoria della tensione superficiale, secondo la quale l'emulsificazione avviene per la riduzione della tensione di interfaccia tra le due fasi, con conseguente impossibilità da parte delle bolle più piccole di unirsi alle bolle più grandi.

- La teoria della repulsione, secondo la quale un agente emulsionante crea un film attorno alla bolla del tamponante e determina la formazione di globuli i quali quindi si respingono a vicenda, non permettendo la loro unione. Questa forza repulsiva porta le piccole bolle a rimanere sospese nel mezzo di dispersione (l'umor acqueo).
- La teoria della modificazione della viscosità, secondo la quale gli agenti emulsionanti che esistono o si formano nel mezzo di dispersione (l'umor acqueo nel nostro caso) incrementano la viscosità di tale mezzo, il che aiuta a creare e mantenere la sospensione dei globuli della fase dispersa (l'olio di silicone).

Il fenomeno che noi osserviamo nell'emulsificazione dell'olio di silicone è una emulsione olio in acqua, mentre molto raramente possiamo vedere un'emulsione acqua in olio. Questo è dovuto al fatto che non è il volume relativo di olio ed acqua a determinare se l'emulsione sia olio in acqua o acqua in olio, ma piuttosto, come afferma la regola di Bancroft, "La fase in cui un emulsionante è più solubile costituisce la fase continua", ovvero la fase disperdente. Ad esempio, le proteine (surfattanti/emulsionanti) si dissolvono meglio nell'acque che nell'olio, quindi tendono a formare una emulsione olio in acqua promuovendo la dispersione delle goccioline di olio di silicone attraverso la fase continua che è rappresentata dall'umor acqueo¹⁵.

I surfattanti riducono la tensione superficiale di un liquido in un mezzo, aumentandone il rischio di emulsificazione.

Nell'occhio ci sono vari surfattanti intrinseci, tra cui siero, fibrina, fibrinogeno e LDL. In caso di condizioni infiammatorie, infettive ed emorragiche, abbastanza frequenti nel periodo perioperatorio, questi surfattanti saranno presenti in concentrazioni maggiori. Questo comporta un aumentato rischio di complicanze causate dall'emulsificazione.

Esiste la possibilità inoltre della presenza di surfattanti estrinseci o contaminanti che si possono formare nella sala operatoria o nella sala strumenti prima dell'intervento, infatti ad esempio gli stessi detergenti per la sterilizzazione sono dei surfattanti¹⁵.

2.2.2 Applicazioni

Il PDMS, essendo più leggero dell'acqua, permette di garantire il supporto alla periferia retinica superiore e al polo posteriore in posizione eretta. Al contrario la superficie della periferia retinica inferiore non è coperta efficientemente dal tamponamento con olio di silicone, permettendo quindi a una miscela di umor acqueo e fattori di crescita, la cosiddetta "PVR soup", di concentrarsi in questa zona. Questa PVR soup può muoversi fino all'area pre-maculare ed aumentare il rischio di formazione di membrane epiretiniche pre-maculari, edema maculare cistoide e ricorrenza di distacco di retina inferiore¹⁶.

L'applicazione di olio di silicone ha principalmente due funzioni.

La prima consiste nello spostamento della retina contro la parete del bulbo oculare grazie all'effetto della sua tensione superficiale ed allo spostamento di volume.

La seconda, influente in misura inferiore, consiste nel tamponamento della retina superiore attraverso la sua forza di galleggiamento, che è tuttavia debole e non permette di appianare la retina quanto piuttosto di immobilizzarla e ridurre la circolazione di liquido. Di conseguenza l'effetto tamponante del PDMS è modesto e non comparabile a quello di aria o gas espandibili. Uno strato di liquido tra retina e la bolla di silicone è sempre presente e non rende possibile il contatto diretto tra olio e retina.

In ogni caso, il maggiore vantaggio dell'olio di silicone rispetto al gas è la stabilizzazione dell'occhio per un lungo periodo dopo la chirurgia¹².

2.3 Tamponanti pesanti

I tamponanti intraoculari più pesanti dell'acqua sono stati sviluppati negli ultimi due decenni per migliorare le capacità tamponanti in caso di rotture e distacchi di retina inferiori. La loro composizione chimica è migliorata sostanzialmente negli anni, di pari passo con lo sviluppo degli strumenti e della tecnica chirurgica della vitrectomia.

Il primo tamponante pesante ad essere usato è stato l'olio di silicofluorato o fluorosilicone (FSiO), ma il suo utilizzo fu limitato dall'alto tasso di complicanze come l'emulsificazione precoce e lo sviluppo di infiammazione intraoculare e PVR, con una membrana epiretinica che si forma intorno alla bolla d'olio e che istologicamente si mostra come una reazione da corpo estraneo.

Un secondo gruppo di mezzi tamponanti pesanti sono i perfluorocarburi liquidi (PFCLs) che furono studiati per l'uso come endotamponanti postoperatori a lungo termine alla fine degli anni '80. Questi sono composti di alcani completamente fluorurati con peso specifico elevato, che varia tra 1.7 g/cm^3 e 2.0 g/cm^3 . Comunque risultarono inadatti per l'utilizzo a lungo termine a causa del danno meccanico sulla retina, soprattutto agli strati retinici esterni a contatto diretto con la sostanza pesante¹⁷, e della tendenza a disperdere droplets. I tamponanti pesanti a maggior peso specifico, come ad esempio i PFCL, sono inoltre idrofobici ed allontanano l'umor acqueo dalla superficie della retina. Questo sottile film di umor acqueo è tuttavia necessario al funzionamento delle cellule di Müller e per la diffusione di ossigeno e metaboliti alla retina interna¹⁸, mentre un tamponante idrofobico e leggero come il PDMS non ha un contatto completo con la retina e permette l'ossigenazione e il flusso ionico al polo posteriore grazie a questo film liquido.

Un terzo gruppo di sostanze sono gli alcani semifluorurati liquidi (SFAs), che sembravano avere un potenziale come tamponanti pesanti. In particolare il perfluoroesilottano (F6H8) sembrava ben tollerato a lungo termine su dei modelli animali¹⁹. A livello clinico aveva un buon tasso di successo operatorio anatomico ma allo stesso tempo causava frequentemente infiammazione intraoculare e una precoce emulsificazione²⁰.

Una quarta categoria di endotamponanti pesanti fu creata portando a soluzione l'olio di silicone con gli SFA, ottenendo gli oli di silicone pesanti (HSOs).

2.4 HSO

Gli oli di silicone pesanti (HSOs) sono miscele in differenti percentuali di PDMS ad alta viscosità e SFA, unendo i vantaggi di un mezzo ad alta viscosità con quelli di un mezzo ad alto peso specifico.

Alcune di queste miscele risultarono maggiormente tollerabili rispetto agli SFA da soli, e furono ampiamente studiate, con successo, come tamponanti a lungo termine.

Comunque in alcune situazioni cliniche si sospetta che queste miscele causino una maggiore infiammazione postchirurgica.

I principali composti appartenenti a questa categoria sono commercializzati come Oxane HD™ e Densiron 68™, che sono risultati meno tossici rispetto ai PFCL e al

fluorosilicone, ma con un effetto tamponante inferiore specialmente in presenza di piccole indentazioni retiniche²¹.

2.4.1 Vantaggi degli HSO

Questi tamponanti sono più leggeri di quelli elencati in precedenza, sebbene abbiamo comunque un peso specifico maggiore dell'acqua, motivo per cui sono meno tossici dei PFCL e del fluorosilicone. Questo è dovuto infatti al contatto non ininterrotto con la retina soprattutto nei piccoli recessi, che da un lato è una delle limitazioni di questi oli pesanti, similmente al PDMS ma in misura inferiore ad esso, ma dall'altro lato permettono la presenza di un sottile film di umor acqueo a contatto con la superficie retinica, importante per l'ossigenazione e il flusso ionico²².

Gli oli di silicone pesanti sicuramente offrono vantaggi nelle rotture e nei distacchi retinici inferiori, ma in quasi tutti gli studi non si sono dimostrati né significativamente superiori né significativamente inferiori al PDMS. Infatti entrambi si comportano come oli di silicone ma in direzioni opposte. Il tasso di PVR nei pazienti trattati con HSO è simile a quello dei pazienti trattati con PDMS, ma l'HSO tende a spostare il sito della PVR alla retina superiore. Probabilmente la causa principale della diffusione di fattori di crescita e citochine (PVR soup) dalle rotture retiniche inferiori alla retina superiore, risultando in proliferazione epiretinica, è la presenza di un piccolo menisco di liquido intorno alla bolla d'olio²³.

2.4.2 Potenziali indicazioni

Dato il loro peso specifico, gli HSO affondano nella cavità vitrea e per questo il loro utilizzo è indicato nelle seguenti situazioni:

- Ampie rotture inferiori con distacco di retina;
- Casi complicati con PVR inferiore;
- Ridistacchi di retina con PVR inferiore;
- Pazienti incapaci di mantenere una posizione a testa in giù;
- Casi che richiedono retinotomie inferiori.

A tal proposito Wong et al. hanno usato un olio di silicone pesante, il Densiron, per il trattamento di distacchi retinici nati da rotture retiniche inferiori, pazienti incapaci di mantenere una posizione a testa in giù ed in casi complicati da PVR²⁴. In questo studio pilota il tasso di successo anatomico, ovvero il riattacco della retina

anche in assenza di un agente tamponante, è risultato dell'81% dopo una singola operazione e del 93% in caso di ulteriore chirurgia. Inoltre l'acuità visiva di questi pazienti è passata da un logMAR di 1.41 a 0.94, differenza statisticamente significativa.

2.4.3 Oxane HD™

L'Oxane HD™ è una miscela di 5700 mPas PDMS e RMN-3 (perfluorooctil-5-metil-es-6-ene), una olefina parzialmente fluorurata, con un peso specifico di 1.02 g/cm³. La tensione superficiale e la tensione interfacciale verso l'acqua di questo agente sono simili a quelle dei PFCL. La sua alta viscosità di 3800 mPas riduce il rischio di una emulsificazione precoce e delle sue conseguenze.

La percentuale di reazioni infiammatorie collegate all'uso di Oxane HD varia dal 3% al 37%¹² dei pazienti trattati.

Studiando l'immunogenicità dell'Oxane HD, le cellule infiammatorie trovate erano simili a quelle del PDMS. Tuttavia si è trovata anche una reazione da corpo estraneo, con macrofagi e cellule epitelioidi che avevano fagocitato l'olio di silicone²⁵.

Un altro studio mostra che il 37% dei pazienti trattati con Oxane HD presentavano una reazione infiammatoria severa. Questa si presentava come una uveite anteriore granulomatosa e, a differenza di altri studi, non regrediva con la somministrazione di corticosteroidi topici ma era reversibile solo dopo avere rimosso l'agente tamponante²⁶. Questa alta percentuale tuttavia potrebbe essere dovuta al contatto intraoperatorio tra Oxane HD e PFCL, non riportato invece da altri autori.

2.4.4 Densiron 68™

Il Densiron 68™ è una soluzione formata da F6H8 (30.5%) e 5000 mPas PDMS (69.5%), con un peso specifico di 1.06 g/cm³ e una viscosità di 1387 mPas.

Paragonato al solo F6H8, il Densiron è associato a effetti collaterali infiammatori significativamente meno frequenti²⁷

Una reazione moderata in camera anteriore è un evento abbastanza comune, ed è qualche volta associata alla formazione di membrane fibrose, precipitati cheratici e cataratta con precipitato infiammatorio nel cristallino.

Uno studio in cui il Densiron rimaneva all'interno dell'occhio per più di 6 mesi ha evidenziato un tasso molto alto, pari al 40.7%, di reazioni infiammatorie²⁸.

Avendo una viscosità relativamente bassa, il Densiron sembra essere correlato ad un alto tasso di dispersione ed emulsificazione, che a sua volta aggrava l'infiammazione se è richiesto il tamponamento per un lungo periodo.

2.5 Proprietà fisiche di un tamponante ottimale

La capacità di un agente tamponante di rimanere a contatto con la superficie interna della retina determinerà la sua efficacia.

La caratteristica principale del PDMS è quella di mantenere a contatto retina ed epitelio pigmentato retinico tramite la forza idraulica del suo spostamento di volume, riducendo in questo modo le trazioni. Il PDMS tuttavia non riesce ad appianare la retina, data la sua scarsa forza di galleggiamento. La sua efficacia è data piuttosto dall'immobilizzazione della retina e dalla riduzione della circolazione di fluidi. Il suo effetto tamponante comunque rimane inferiore a quello di aria o gas espandibili, ma il grande vantaggio rispetto a questi è la possibilità di stabilizzare l'occhio a lungo nel periodo postoperatorio.

Un altro elemento importante è il peso specifico del mezzo tamponante. Un tamponante con peso specifico molto elevato, come l'F6H8 (1.37 g/cm^3) garantisce un'adesione perfetta alla retina, andando a riempire anche i piccoli recessi sulla sua superficie e appianandola perfettamente. Purtroppo un peso specifico così alto determina l'assenza di un sottile film liquido sulla superficie retinica, fondamentale per l'apporto di ossigeno ed elettroliti. Questo ha un effetto metabolico e meccanico negativo sulla retina e ne altera le funzioni. L'avvento degli oli di silicone pesanti come Oxane HD e Densiron 68, che hanno una densità superiore all'acqua ma inferiore ai vecchi tamponanti pesanti, ha permesso di ridurre al minimo tali effetti negativi dati dall'eccessivo peso specifico di queste sostanze. La riduzione del peso specifico però porta con sé lo svantaggio di ridurre l'effetto tamponante del mezzo, specialmente in caso di una retina non in piano.

La tensione interfacciale verso l'acqua rappresenta un ulteriore fattore che determina l'efficacia del tamponante. I gas espandibili e l'aria presentano un valore elevato di tensione di interfaccia e questo comporta una maggiore capacità tamponante. Al contrario gli oli di silicone, ma anche i PFCL, con la loro tensione interfacciale verso l'acqua inferiore, avranno una ridotta capacità tamponante.

Quando riempiamo la cavità vitrea quasi completamente con un agente tamponante, questo sarà in contatto con una sola porzione della retina, a seconda del peso specifico del mezzo. Dal lato opposto invece si verrà a creare un menisco più o meno convesso, e la forma di questo menisco, che dipende da peso specifico, tensione superficiale e galleggiabilità, determina l'efficacia minore o maggiore di tale mezzo. L'aria e i gas presentano un menisco piatto e quindi efficacia maggiore, mentre gli oli di silicone hanno un menisco convesso¹².

L'emulsificazione è una complicanza associata all'uso di oli, in maggior misura in quelli pesanti. Essa è influenzata da viscosità, tensione interfacciale e presenza di impurità.

Sicuramente la viscosità è il fattore che più influenza l'emulsificazione: la riduzione della viscosità determina una minore richiesta di energia per disperdere il mezzo, facilitando così l'emulsificazione e di conseguenza le complicanze. Al contrario una maggiore viscosità renderà più difficile il verificarsi dell'emulsificazione.

Tuttavia bisogna sottolineare che l'elevata viscosità di un olio ne rende difficile la manipolazione sia durante l'iniezione che durante la rimozione, motivo per cui spesso vengono preferiti dai chirurghi gli oli con viscosità inferiori. Inoltre anche l'introduzione della chirurgia mininvasiva a 23 e 25 gauge ha favorito l'utilizzo degli oli a minore viscosità, data la sensibile riduzione dei tempi operatori.

3. COMPLICANZE DEGLI OLI DI SILICONE

Le complicanze da olio di silicone sono molteplici ed hanno frequenza variabile, da alcune frequentissime come la cataratta, ad altre molto rare come la migrazione intraventricolare dell'olio.

La letteratura non distingue molto chiaramente le complicanze da olio di silicone da quelle specificamente collegate all'emulsificazione, tuttavia si può concludere che molte delle complicanze sono secondarie all'emulsificazione e alla conseguente infiltrazione di varie strutture intraoculari o extraoculari da parte dei droplets di olio di silicone¹⁵.

Gli effetti collaterali dovuti all'utilizzo di oli di silicone pesanti come agenti tamponanti sono risultati comparabili a quelli secondari all'uso di olio di silicone convenzionale, ed in entrambi i casi sono legati alle caratteristiche chimiche e fisiche del composto tamponante¹⁷.

La risposta infiammatoria indotta dall'olio di silicone, sia PDMS che HSO, che porta in seguito all'origine di complicanze, ha origine da 4 meccanismi principali: tossicità diretta ed immunogenicità; tossicità dovuta a impurità o instabilità dell'agente; emulsificazione dell'olio; danno meccanico dovuto alla forza di gravità²⁹. Wickham et al. hanno mostrato, mediante analisi immunoistochimica, che questa risposta infiammatoria intraoculare associata all'olio di silicone è diversa da quella vista in occhi con patologie simili ma senza il tamponamento con l'olio di silicone³⁰. Inoltre lo stesso studio dimostra la presenza di microglobuli di olio di silicone in varie strutture oculari tra cui l'angolo di drenaggio, l'iride, i corpi ciliari, la retina e il nervo ottico.

Basandosi sulla conoscenza delle proprietà fisiche, chimiche e infiammatorie del mezzo tamponante, il chirurgo sceglie quello più adatto al paziente da operare.

3.1 Cataratta

La cataratta è la complicanza più frequente dell'iniezione di olio di silicone, sia in caso di un cristallino trasparente che, come progressione della cataratta, in un cristallino già opacizzato. Una opacizzazione della capsula posteriore, in particolare dopo tamponamento con HSO, è stata evidenziata da uno studio in tutti i pazienti trattati, sia fachiici che pseudofachiici³¹.

Sono state formulate molte ipotesi sull'effetto catarattogenico dell'olio di silicone, spesso facendo riferimento all'alterato apporto di ossigeno e nutrienti all'interfaccia tra olio e cristallino. Uno studio di Soliman et al. ha evidenziato la presenza di particelle di olio di silicone nel citoplasma delle cellule epiteliali del cristallino, tuttavia senza trovare olio emulsificato. Questo potrebbe essere dovuto ad un incremento della permeabilità della capsula del cristallino indotta dall'olio di silicone e che determinerebbe l'ingresso di particelle dell'olio stesso all'interno delle cellule epiteliali del cristallino.

Inoltre in queste cellule epiteliali è possibile trovare delle modificazioni in senso apoptotico ed una aumentata espressione dei mediatori della morte cellulare, in particolare BAX e caspasi-3³².

Le cellule epiteliali risultano appiattite a livello ultrastrutturale, e questo sembra essere il primo passo alla trasformazione in cellule fusiformi, con successiva pseudometaplasia fibrosa con produzione di collagene e migrazione alla capsula posteriore. Tutto questo conduce infine alla cataratta sottocapsulare posteriore che risulta evidente clinicamente nei mesi dopo l'intervento chirurgico.

3.2 Cheratopatia

Lo scompenso corneale, ovvero uno scompenso dell'endotelio che si manifesta con opacità della cornea, avviene quando l'olio di silicone entra in contatto con l'endotelio corneale.

A livello istologico nella cheratopatia troviamo membrane retrocorneali, ipercellularità stromale, calcificazioni e vascolarizzazioni stromali superficiali, ridotta densità cellulare endoteliale che porta a cheratopatia bollosa³³.

Per prevenire la cheratopatia bisogna evitare il contatto dell'olio di silicone con la cornea. A tale scopo è possibile effettuare una iridectomia periferica inferiore per permettere al silicone di defluire dalla camera anteriore.

3.3 Retina e nervo ottico

In passato ci sono stati studi che hanno identificato olio di silicone emulsificato nella retina in modelli animali, ma fino a pochi anni fa era molto complicato identificare tale emulsificazione nella retina umana in vivo, poiché mancava la tecnologia adeguata. Con l'avvento dell'OCT è stato possibile identificare una

emulsificazione precoce anche a livello retinico. L'ancora più avanzata tecnologia della Swept Source OCT ha confermato in seguito questi ritrovamenti¹⁵ (figura 1).

Studiando lo spessore dello strato di fibre nervose retiniche (RNFL, retinal nerve fiber layer) mediante OCT è possibile evidenziare un incremento di questo spessore. L'ispessimento iniziale potrebbe essere causato dall'atto chirurgico e dal rimaneggiamento retinico nell'immediato postoperatorio. Questo spessore tuttavia rimane aumentato anche a 6 mesi dall'intervento (figura 2), nonostante la retina sia completamente riattaccata³⁴.

La presenza di vacuoli di olio a livello di retina e nervo ottico (figura 3) sembra essere inoltre correlata all'aumento della pressione intraoculare³⁵. Alcuni autori considerano la pressione intraoculare il principale fattore per il passaggio dell'olio di silicone nel nervo ottico, con la cosiddetta degenerazione cavernosa del nervo ottico pseudo-Schnabel. Altri autori invece sostengono che non sia sufficiente la pressione intraoculare elevata ma ipotizzano che esista un meccanismo di trasporto attivo, ipotesi che viene rafforzata dal ritrovamento intracranico a livello cerebrale di olio di silicone in alcuni pazienti³⁶.

3.4 Complicanze extraoculari

Una complicanza molto rara dell'iniezione di olio di silicone è la migrazione intracranica di questo a livello dei ventricoli cerebrali. In letteratura sono presenti pochissimi casi di questa complicanza, infatti fino al 2016 ne erano stati individuati 12, per cui risulta molto complicato stimarne l'incidenza³⁶. La maggior parte dei casi risulta comunque associata ad una pressione intraoculare elevata, infatti è stato ipotizzato che le vescicole di olio di silicone possano entrare nel nervo ottico attraverso un disco ottico reso atrofico dall'aumentata pressione intraoculare. Questo condurrebbe infine alla migrazione negli spazi periottico e subaracnoideo, consentendo al silicone di penetrare nei ventricoli cerebrali.³⁷

Un altro meccanismo, oltre all'atrofia del nervo ottico e alla elevata pressione intraoculare, che sembra in grado di favorire la migrazione intracranica dell'olio di silicone è il trauma cranico, soprattutto di tipo cronico³⁸.

La migrazione intraventricolare dell'olio di silicone pone un problema di diagnosi differenziale con patologie come i tumori o le infezioni ma soprattutto con l'emorragia intraventricolare acuta.

A causa della sua alta tensione superficiale, l'olio di silicone tende ad assumere la forma di una sfera a livello intraventricolare, mentre l'emorragia presenta un livello fluido-fluido.

L'olio di silicone migrato nei ventricoli si presenta alla TC del cranio senza contrasto come una sfera iperattenuata con una densità di 50-130 HU, comparabile in larga misura a quella del sangue e pertanto difficile da distinguere³⁹ (figura 4).

La RM dell'encefalo mostra la sostanza iperintensa nelle sequenze T1-pesate (figura 4), mentre nelle sequenze T2-pesate ha un segnale variabile (iso-, ipo, o iperintenso).

3.5 Glaucoma

Il glaucoma, spesso chiamato anche “il ladro silenzioso”, è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dal danno agli assoni delle cellule gangliari retiniche (RGC), seguito da una progressiva degenerazione del soma e degli assoni delle RGC all'interno della retina e da una degenerazione Walleriana degli assoni mielinizzati nel nervo ottico⁴⁰.

Questo comporterà una progressiva perdita del campo visivo, fino ad arrivare ad una cecità irreversibile, di cui il glaucoma è una delle cause principali⁴¹. Si stima infatti che più di 100 milioni di individui tra i 40 e gli 80 anni di età saranno affetti da questa malattia entro il 2040⁴².

Il principale fattore di rischio per il glaucoma è l'innalzamento della pressione intraoculare (IOP). L'ipertensione oculare è una importante complicanza della chirurgia vitreoretinica e può condurre a glaucoma secondario sia nel caso di utilizzo di PDMS che nell'utilizzo di HSO¹⁷.

L'umor acqueo viene prodotto dai corpi ciliari in camera posteriore, in seguito entra in camera anteriore attraverso il forame pupillare e da qui fuoriesce mediante il trabecolato a livello dell'angolo della camera anteriore. Dopo essere passato attraverso il trabecolato, l'umor acqueo viene raccolto nel plesso venoso limbare attraverso dei canali collettori ed infine defluisce nelle vene episclerali ed entra nella circolazione sanguigna.

Quando la produzione e il riassorbimento dell'umor acqueo sono in equilibrio, la IOP risulta normale. Quando la produzione aumenta o il riassorbimento diminuisce, la IOP subisce un innalzamento.

L'incidenza di ipertensione oculare riportata dalla letteratura varia tra il 3% e il 40% dei casi dopo vitrectomia via pars plana e tamponamento con olio di silicone⁴³.

Questa complicanza può presentarsi nell'immediato postoperatorio (prime ore o giorni) dopo la vitrectomia, a causa dell'esacerbazione di un preesistente glaucoma ad angolo aperto o a causa di un glaucoma ad angolo chiuso con o senza blocco pupillare¹¹.

Nel periodo postoperatorio tardivo (settimane, mesi o anni) invece, l'aumento della pressione intraoculare può essere associato all'uso di corticosteroidi topici, presenza di infiammazione, chiusura dell'angolo dovuta a sinechie o alla dispersione di olio di silicone emulsificato in camera anteriore, con ostruzione delle vie di deflusso dell'umor acqueo.

4. GLAUCOMA PRECOCE DA OLIO DI SILICONE

L'incremento della pressione intraoculare nell'immediato postoperatorio può essere causato da severa infiammazione o più spesso dal blocco pupillare, che conduce ad una chiusura secondaria dell'angolo irido-corneale, oppure dalla migrazione dell'olio di silicone in camera anteriore, che determina un'ostruzione al riassorbimento dell'umor acqueo (figura 5).

L'olio di silicone standard viene utilizzato nella chirurgia del distacco di retina a causa della sua galleggiabilità e della sua alta tensione superficiale. Tuttavia questo olio è più leggero dell'umor acqueo e del vitreo ed un suo eccesso può occludere fisicamente la pupilla, impedendo all'acqueo di fluire dalla camera posteriore alla camera anteriore. Questa ostruzione determina un incremento della pressione intraoculare in camera posteriore che sposta l'iride anteriormente, causando la chiusura dell'angolo iridocorneale e quindi il blocco del riassorbimento dell'umor acqueo attraverso il trabecolato, determinando di conseguenza un ulteriore aumento della pressione intraoculare⁴⁰.

4.1 Blocco pupillare

L'integrità del complesso zonulare-capsulare e l'elevata tensione superficiale del PDMS impediscono una migrazione anteriore dell'olio di silicone, indipendentemente dalla postura del paziente.

L'olio di silicone, come già detto, ha un peso specifico inferiore all'umor acqueo (0.98 g/cm³ per il 5000 centistokes PDMS), per cui quando si trovano nella stessa cavità il PDMS si dispone superiormente mentre l'acqueo inferiormente.

Il tamponamento con olio di silicone nei pazienti afachici comporta un alto rischio di blocco pupillare, per questo è consigliata in questi casi una iridectomia inferiore profilattica⁴⁴. I pazienti pseudofachici e fachici hanno un rischio molto inferiore di blocco pupillare data la presunta integrità strutturale del complesso zonulare-capsulare⁴⁵. In questo tipo di pazienti il blocco pupillare si può verificare in particolare in casi complicati e in pazienti con una debolezza del diaframma irido-lenticolare⁴⁶.

In caso di danno al complesso zonulare-capsulare, si viene a creare una comunicazione tra la camera anteriore e quella posteriore, consentendo lo spostamento anteriore dell'olio di silicone quando il paziente assume una posizione

supina. Il blocco pupillare si viene a creare quando l'olio di silicone occlude completamente i margini pupillari determinando un arresto nel circolo dell'umor acqueo.

Avvenendo nell'immediato postoperatorio, si è anche ipotizzato che i movimenti del capo possano contribuire a questo spostamento anteriore di bolle di olio di silicone⁴⁷.

In caso di utilizzo di olio di silicone pesante, qualora questo migrasse in camera anteriore, metterebbe l'occhio ad alto rischio di blocco pupillare, specialmente in posizione supina. L'occlusione della pupilla da una goccia di olio pesante nella camera anteriore, specialmente durante il sonno prolungato in posizione supina, può indurre un blocco pupillare con glaucoma acuto ad angolo chiuso (figura 5, D). Per questo anche la migrazione in camera anteriore di una piccola quantità di olio pesante è il campanello d'allarme di un imminente blocco pupillare⁴⁸. Ogni passaggio di olio di silicone pesante in camera anteriore con un droplet di diametro maggiore della pupilla deve essere trattato come una situazione di emergenza.

4.2 Gestione terapeutica

Per ottenere una riduzione della pressione intraoculare in modo rapido, bisogna effettuare immediatamente una terapia medica orale e topica.

Un metodo utile per cercare di far fluire l'umor acqueo in camera anteriore è posizionare il paziente in posizione prona. Questa posizione ovviamente non può essere sostenuta per molto tempo.

Il trattamento definitivo consiste in una iridotomia inferiore periferica tramite l'utilizzo di Nd:YAG laser, oppure una iridectomia chirurgica.

Fondamentale risulta essere l'attento posizionamento dell'iridotomia a livello del bordo inferiore del menisco di olio di silicone, minimizzando il rischio di danno all'endotelio corneale involontario. L'iridotomia inferiore periferica permette il passaggio anteriore dell'umor acqueo, spostando l'olio di silicone superiormente, posteriormente al margine pupillare, e risolvendo così il blocco pupillare⁴⁵ (figura 6).

Teoricamente, un'iridotomia di 15 micron di diametro dovrebbe essere grande abbastanza da prevenire il glaucoma ad angolo chiuso da blocco pupillare, ma se si vuole prevenire questo tipo di glaucoma in maniera affidabile, l'iridotomia dovrebbe essere almeno di 150-200 micron di diametro⁴⁹. In questo contesto, una

pupilla di diametro maggiore riduce il rischio di blocco pupillare ricorrente. Sono quindi raccomandati farmaci midriatici.

5. GLAUCOMA A LUNGO TERMINE DA OLIO DI SILICONE

5.1 Epidemiologia e fattori di rischio

Nel 1965, Cibis et al. descrissero per primi un aumento della pressione intraoculare in seguito all'iniezione di olio di silicone nella chirurgia del distacco di retina⁵⁰. Da allora la letteratura riporta, a seconda degli studi, percentuali variabili di incidenza di IOP aumentata, che vanno dal 3% al 40%⁴³. Gli studi più recenti descrivono una percentuale inferiore di incidenza, rispetto ad un range di 30%-50% degli anni passati, in accordo con gli attuali miglioramenti nella tecnica chirurgia e nella pratica clinica.

È stato stimato che tre ore dopo la chirurgia la pressione intraoculare media sia di 21.8 mmHg, partendo da un valore base medio di 14.7 mmHg. Questi valori rimangono abbastanza stabili dopo 48 ore, con una media di 26.0 mmHg⁵¹.

Jabbour et al. hanno riportato un incremento post-operatorio della pressione intraoculare nel 48% degli occhi sottoposti ad iniezione di olio di silicone⁵². Gli autori hanno descritto un incremento della IOP nel 61.5% degli occhi dopo una settimana, nel 28.7% degli occhi tra 1 e 6 settimane e nel 9.8% degli occhi dopo 6 settimane. A un anno dalla chirurgia vitreoretinica la percentuale cumulativa di ipertensione oculare stimata è del 28.4%⁵³.

L'incremento della pressione intraoculare dopo l'iniezione di olio di silicone può essere anche un fattore predittivo significativo della riduzione della vista⁵⁴. È stato infatti riportato che la presenza di valori di IOP di 21 mmHg in 2 visite consecutive o di 25 mmHg in una singola osservazione possono essere considerati un importante fattore causante la riduzione della BCVA (best corrected visual acuity), ovvero l'acuità visiva raggiunta con la migliore correzione ottica.

Esistono molteplici fattori sia preoperatori che post-operatori che possono condurre ad un incremento della IOP.

I fattori preoperatori che influenzano l'aumento della pressione intraoculare sono miopia elevata, diabete, uveite, storia di trauma, afachia, precedente chirurgia vitreoretinica e glaucoma preesistente⁵⁵.

I fattori post-operatori includono ipoema (39% dei casi), blocco pupillare, rubeosis iridis, sinechie anteriori, uso eccessivo di steroidi topici post-operatori ed emulsificazione dell'olio di silicone in camera anteriore⁵³.

5.1.1 IOP preoperatoria

Un glaucoma preesistente viene considerato un importante fattore di rischio per l'aumento della IOP. Il 68% dei pazienti con elevata IOP sviluppano ipertensione oculare 1 mese dopo la vitrectomia via pars plana⁵⁴.

I pazienti in stadi avanzati di glaucoma tendono allo stesso modo ad un peggioramento del difetto del campo visivo, oltre ad un assottigliamento dello strato di fibre nervose retiniche (RNFL) durante il tamponamento con olio di silicone⁵⁴.

Un lavoro recente ha riportato che i pazienti con elevazione della IOP dopo la chirurgia avevano una IOP preoperatoria più elevata in maniera statisticamente significativa oltre che un'età inferiore. Inoltre, i pazienti con incremento della IOP dopo 6 settimane avevano un valore di IOP preoperatorio maggiore di quelli che avevano sviluppato un aumento della IOP una settimana dopo l'operazione⁵².

5.1.2 Diabete mellito

Il ruolo del diabete nell'elevazione della IOP dopo l'iniezione di olio di silicone è stato studiato in maniera estensiva, ma è ancora controverso.

De Corral et al. hanno evidenziato che l'aumento della IOP secondario a iniezione di olio di silicone è indipendente da condizioni sistemiche come il diabete mellito⁵⁶.

Altri autori suggeriscono che i pazienti con storia di diabete mellito abbiano un rischio minore di sviluppare un incremento postoperatorio della IOP rispetto ai pazienti non diabetici⁵².

Al contrario, altri autori hanno trovato una associazione significativa tra diabete mellito e glaucoma da olio di silicone⁵⁵. È stato riportato che i pazienti diabetici con distacchi di retina da retinopatia diabetica proliferativa isolata hanno un rischio più elevato di aumento della IOP rispetto a quelli con distacchi di retina da vitreoretinopatia proliferativa isolata⁵⁷.

Inoltre, Framme et al. hanno supportato l'ipotesi che negli occhi di pazienti con malattie vascolari sistemiche (come il diabete) l'elevazione della IOP potrebbe incrementare il rischio di danno al nervo ottico, già compromesso, esitando in una perdita della funzione visiva⁵¹.

5.1.3 Stato del cristallino

È stato osservato che pazienti con precedente chirurgia per la cataratta sono più propensi a sviluppare un incremento della IOP dopo 6 settimane dalla chirurgia e che hanno più gocce di olio di silicone in camera anteriore⁵².

Uno studio a lungo termine ha mostrato un'incidenza di ipertensione oculare ad angolo aperto e ad esordio tardivo nel 15% negli occhi afachici, contro l'1.4% negli occhi fachici dopo vitrectomia via pars plana⁵⁸. Allo stesso modo, un altro studio ha riportato un'incidenza di glaucoma ad angolo aperto ad esordio tardivo del 13% negli occhi pseudofachici e del 2% in quelli fachici⁵⁹.

L'afachia rappresenta un forte fattore di rischio per il glaucoma ad angolo aperto dopo l'iniezione di olio di silicone, aumentando il rischio di 10 volte⁶⁰. Il "Silicone Study" ha riportato che tutti gli occhi con aumento della IOP erano afachici⁶¹. De Corral et al. hanno trovato un rialzo della IOP dopo iniezione di olio di silicone nel 63% degli afachici extracapsulari e nel 57% degli afachici intracapsulari⁵⁶. In questo caso, il glaucoma potrebbe essere causato da un passaggio diretto dell'olio di silicone in camera anteriore o potrebbe essere secondario al blocco pupillare da parte della bolla di olio di silicone⁵⁵.

Negli occhi afachici è stata trovata una maggiore quantità di olio di silicone emulsificato, mentre questo era presente in minor misura o assente negli occhi fachici⁶². Questo potrebbe significare che il cristallino impedisce il passaggio dell'olio di silicone in camera anteriore. In ogni caso, uno studio di follow up a lungo termine ha indicato che la presenza del cristallino non previene lo sviluppo di glaucoma⁶³, infatti con il tempo è possibile che dei globuli di silicone emulsificato penetrino la barriera protettiva del cristallino, inducendo l'incremento della IOP.

5.1.4 Olio di silicone in camera anteriore

La presenza di olio di silicone in camera anteriore può contribuire ad un incremento della IOP⁶⁰. Alcuni autori hanno riportato che il 43% dei pazienti con glaucoma secondario ad iniezione di olio di silicone presentavano delle bolle di olio nell'angolo sclerocorneale⁶⁴. È stato ipotizzato che le bolle di olio di silicone ostruiscano meccanicamente il trabecolato, bloccando il deflusso dell'umor acqueo.

Altri studi suggeriscono una relazione minima o addirittura assente tra l'olio di silicone emulsificato in camera anteriore e il glaucoma⁶¹.

Leaver et al. hanno trovato un'incidenza di olio di silicone emulsificato in camera anteriore nello 0.7% dei pazienti⁶⁴. Secondo alcuni autori, l'aumento della IOP è probabilmente scollegato alla presenza di emulsificazione dell'olio di silicone ma potrebbe essere secondaria ad altri meccanismi patogenetici⁵⁵.

5.1.5 Durata del tamponamento

Molti studi hanno riportato che l'incremento della IOP non è influenzato dalla durata del tamponamento con olio di silicone, ma una lunga durata del tamponamento rappresenta un fattore di rischio per la perdita della vista⁵⁴. Da un punto di vista clinico molte complicanze possono essere prevenute con una precoce rimozione dell'olio di silicone.

5.1.6 Altri fattori chirurgici

L'aumento della IOP può essere influenzato da altri fattori chirurgici dopo l'iniezione dell'olio di silicone. Per esempio, l'ipotono o una IOP cronicamente elevata sono complicanze ben conosciute nell'uso dell'olio di silicone per il tamponamento del distacco di retina con PVR⁶⁴. È stato riportato che i pazienti con PVR avevano una IOP media postoperatoria superiore a 40 mmHg⁵¹. Questi valori sono stati trovati anche in pazienti sottoposti a laser intraoperatorio per il trattamento della PVR, suggerendo che anche questo trattamento possa avere un impatto nell'aumento postoperatorio della IOP.

L'emulsificazione dell'olio di silicone gioca un ruolo molto importante nell'aumento della IOP dopo la chirurgia del distacco di retina⁶⁵. L'inizio dell'emulsificazione dell'olio di silicone avviene secondo alcuni studi tra 4.3 e 5 mesi⁶⁶, ma in caso di un'ampia retinotomia rilassante è anticipato e potrebbe iniziare dopo un periodo di 2 mesi⁶⁷. Al contrario, la segmentazione delle membrane è associata ad un rischio inferiore di incremento della IOP⁵².

Un'altra causa di emulsificazione dell'olio è la presenza di sostanze come gli oligosilossani, sospettati di indurre emulsificazione già dal 1999⁶⁸. I silossani sono stati trovati nel 40% dei campioni emulsificati in concentrazioni fino a 7 volte maggiori di quelle di fabbrica⁶⁹. Queste contaminazioni potrebbero originare dai set di tubi usati per trasferire l'olio di silicone negli strumenti e negli occhi. I remnants dell'olio di silicone da una precedente chirurgia entrano ripetutamente in contatto

con le sostanze detergenti ed inoltre vengono sottoposti alle alte temperature della sterilizzazione. Questo può causare la rottura nella porzione terminale delle catene lunghe del PDMS con conseguente formazione di oligosilossani. Questi remnants di oligosilossani possono persistere nei tubi ed essere trasportati nella cavità vitrea dei pazienti nelle successive procedure chirurgiche.

Un'altra possibile fonte sono gli strumenti chirurgici riutilizzabili come le forbici che qualche volta sono lubrificate con silicone spray che non ha la stessa purezza dell'olio di silicone usato come endotamponante oculare.

5.1.7 Retinite da cytomegalovirus (CMV)

L'aumento della IOP dopo iniezione di olio di silicone nei pazienti con retinite da CMV è raro⁷⁰. Uno studio ha riportato un'incidenza dello 0% a 6 mesi e del 5.9% ad un anno⁷¹ e, comunque, tutti i pazienti con retinite da CMV erano positivi per l'HIV. È stato mostrato che i pazienti con HIV hanno una IOP preoperatoria inferiore dei pazienti senza HIV, e che hanno inoltre un incremento inferiore della IOP nel primo giorno postoperatorio⁵⁷. La possibile spiegazione di questo è la ridotta risposta infiammatoria a causa del sistema immunitario compromesso dei pazienti HIV-positivi⁷⁰.

Inoltre nei pazienti con retinite da CMV è stato osservato un differente meccanismo di distacco di retina, rispetto ai pazienti senza retinite da CMV. La possibile spiegazione potrebbe essere che i distacchi nei pazienti CMV positivi sono generalmente associati a necrosi retinica e presentano un rischio inferiore di vitreoretinopatia proliferativa anteriore rispetto ai pazienti senza retinite da CMV, nei quali la principale causa di distacco di retina è la trazione del vitreo⁵⁷.

5.2 Patogenesi

Nel periodo postoperatorio tardivo (settimane, mesi o anni), l'aumento della pressione intraoculare può essere associato all'uso di corticosteroidi topici, alla presenza di infiammazione, alla chiusura dell'angolo dovuta a sinechie o alla dispersione di olio di silicone emulsificato in camera anteriore, con ostruzione delle vie di deflusso dell'umor acqueo.

5.2.1 Emulsificazione

La causa più frequente dell'incremento cronico della IOP nel periodo postoperatorio è la migrazione dell'olio di silicone emulsificato in camera anteriore, che determina una ostruzione al deflusso dell'umor acqueo a livello del trabecolato.

Nell'aumento a lungo termine della IOP quindi l'angolo sclerocorneale risulta essere aperto e non si verifica mai un meccanismo di blocco pupillare, come riportato da Romano et al.⁷². Ciò è valido sia utilizzando il PDMS che utilizzando gli HSO. Lo stesso studio afferma che è possibile trovare l'olio di silicone emulsificato in camera anteriore e nel trabecolato anche dopo aver rimosso l'olio stesso.

L'emulsificazione consiste nella rottura dell'integrità di una grande bolla di olio di silicone, che disperde molteplici droplets. Questi possono essere visualizzati nella camera anteriore alla lampada a fessura o nell'angolo sclerocorneale tramite la gonioscopia e all'osservazione sembrano delle "uova di pesce". I droplets sono identificabili qualche mese dopo l'iniezione dell'olio di silicone e, in caso di emulsificazione molto estesa, si possono manifestare come un ipopion inverso nella parte superiore della camera anteriore (figura 7).

Alcuni studi riportano che l'emulsificazione possa essere clinicamente rilevabile alla lampada a fessura in una percentuale fino al 100% dei casi, ad un anno dall'iniezione. La presenza di olio emulsificato clinicamente rilevabile in camera anteriore è associata all'incremento dell'IOP e finché l'olio non viene rimosso i pazienti con l'emulsificazione presentano una IOP leggermente più alta dei pazienti senza emulsificazione⁶⁵.

Altri studi riferiscono una percentuale di emulsificazione del 50% e del 22% utilizzando rispettivamente un 1000 centistoke PDMS e un 5000 centistoke PDMS¹¹. Sappiamo infatti che la viscosità e la purezza dell'olio di silicone possono essere fattori importanti che determinano la propensione dell'olio a emulsificare, poiché un olio con ridotta viscosità richiede una minore quantità di energia per promuovere il processo di dispersione, facilitando così l'emulsificazione.

È noto anche che l'emulsificazione favorisca l'insorgere di picchi di IOP, infatti secondo uno studio di Petersen e Ritzau-Tondrow, che confronta gli effetti dell'utilizzo di due oli di silicone con differenti viscosità e quindi diverse probabilità di emulsificare, il 1000 centistoke PDMS risulta causare più frequentemente il glaucoma rispetto al 5000 centistoke PDMS⁷³.

Uno studio prospettico del 2019 di Semeraro et al. confronta invece il 1000 centistoke PDMS con il Densiron, riportando che il 100% dei pazienti trattati con l'HSO richiedesse un trattamento topico (IOP non trattata > 25 mmHg), contro il 60% dei pazienti a cui era stato iniettato il PDMS. Anche questo può essere spiegato dalla differente tendenza all'emulsificazione dei due oli, infatti è noto che gli HSO rimangono stabili per 3 mesi mentre il PDMS per 3-6 mesi⁷⁴.

5.2.2 Infiammazione intraoculare

La risposta infiammatoria indotta dall'olio di silicone, sia PDMS che HSO, ha origine da 4 meccanismi principali: tossicità diretta ed immunogenicità; tossicità dovuta a impurità o instabilità dell'agente; emulsificazione dell'olio; danno meccanico dovuto alla forza di gravità²⁹.

Wickham et al. hanno mostrato, mediante analisi immunoistochimica, che questa risposta infiammatoria intraoculare associata all'olio di silicone è diversa da quella vista in occhi con patologie simili ma senza il tamponamento con l'olio di silicone, suggerendo che la risposta infiammatoria sia almeno in parte attribuibile alla presenza dell'olio piuttosto che alle patologie sottostanti³⁰. Gli HSO inoltre determinano più facilmente un'infezione intraoculare rispetto al PDMS, in particolare quando vengono lasciati all'interno dell'occhio per molti mesi¹².

Liu et al. hanno studiato le concentrazioni nell'umor acqueo dell'IL-17, un mediatore dell'infiammazione, e delle sue molecole effettrici IL-6 e TNF- α , mostrando come queste fossero significativamente più elevate nei pazienti con glaucoma secondario da olio di silicone rispetto ai pazienti senza glaucoma secondario. Questo suggerisce che l'IL-17 potrebbe essere coinvolto nello sviluppo del glaucoma da olio di silicone ed il suo incremento potrebbe promuovere il reclutamento di neutrofili e macrofagi. Lo stesso studio propone il rilevamento di IL-17, IL-6 e TNF- α per consentire, con alta sensibilità e specificità, la diagnosi di glaucoma secondario da olio di silicone⁷⁵.

Inoltre secondo uno studio di Semeraro et al. PGE₁ e PGE₂, altri due mediatori dell'infiammazione, possono aumentare la IOP inducendo vasodilatazione e aumentando la permeabilità della barriera sangue-umore acqueo⁷⁶.

5.2.3 Corticosteroidi topici

I corticosteroidi topici vengono spesso somministrati nel periodo postoperatorio per controllare l'infiammazione. Un effetto collaterale noto dei corticosteroidi applicati a livello oculare è l'incremento della IOP.

Il meccanismo esatto tramite il quale i corticosteroidi determinano l'aumento della IOP è ancora ignoto, ma l'ipotesi più accreditata è quella dell'aumentata resistenza al deflusso dell'umor acqueo a livello del trabecolato. Questo è dovuto al fatto che i corticosteroidi determinano da un lato un aumento della deposizione di matrice extracellulare trabecolare, composta da glicosamminoglicani, elastina, fibronectina, laminina e collagene di tipo 4, e dall'altro lato un'alterazione della struttura e dell'espressione proteica delle cellule del trabecolato, tramite l'attivazione di recettori dei corticosteroidi posti in queste cellule⁷⁷.

5.2.4 Stress ossidativo

Lo stress ossidativo è uno squilibrio tra agenti ossidanti e antiossidanti in favore dei primi, che determina l'incremento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), come il perossido di idrogeno, l'ossigeno singoletto, lo ione superossido e i radicali idrossile e perossile. Lo stress ossidativo può determinare un danno cellulare a carico di DNA, proteine e lipidi di membrana.

Siegfried et al. hanno effettuato uno studio sui macachi e hanno misurato i livelli intraoculari di pO_2 , acido ascorbico (vitamina C) e potere antiossidante totale (TRAP) prima della vitrectomia, dopo la vitrectomia e dopo un secondo intervento di facoemulsificazione e impianto di lente intraoculare (IOL). I livelli di pO_2 a livello basale sono risultati simili a quelli dei pazienti umani. Dopo la vitrectomia la pO_2 ha avuto un incremento significativo in camera posteriore, mentre dopo il secondo intervento c'è stato un significativo incremento nell'angolo sclerocorneale e al centro della cavità vitrea. Il cristallino infatti, anche grazie ai suoi elevati livelli di acido ascorbico e glutathione, sembra essere protettivo nei confronti dello stress ossidativo poiché contribuisce a metabolizzare buona parte dell'ossigeno⁷⁸. Allo stesso modo l'acido ascorbico e il TRAP risultavano ridotti negli occhi operati rispetto ai valori basali, ad indicare una deplezione di antiossidanti ed un incremento dello stress ossidativo. La IOP dei macachi inoltre è risultata aumentata rispetto ai livelli preoperatori e ciò ha portato gli autori ad ipotizzare che l'incremento di ossigeno e lo stress ossidativo possano alterare l'angolo sclerocorneale e causare il danno al

trabecolato che poi contribuisce ad ostruire il deflusso dell'umor acqueo e ad incrementare la IOP⁷⁹.

Nel 2020, Kars et al. hanno studiato lo stato antiossidante totale (TAS), lo stato ossidativo totale (TOS), l'ossido nitrico (NO) e la IOP in pazienti con olio di silicone come tamponante. Questi pazienti, in confronto al gruppo di controllo, avevano livelli di TAS e TOS significativamente inferiori, mentre la IOP era significativamente aumentata. I livelli di NO, che dovrebbero incrementare in caso di elevata IOP poiché attivano una pathway che determina infine l'aumento del deflusso di umor acqueo, risultavano invece normali probabilmente a causa della perdita di cellule endoteliali che producono NO e del danno trabecolare indotto dalla chirurgia negli occhi con olio di silicone⁸⁰. Nei pazienti con olio di silicone emulsificato invece il NO risulta leggermente più alto rispetto ai pazienti con olio non emulsificato, ma sempre inferiore al gruppo di controllo, e quindi insufficiente a mantenere l'omeostasi oculare.

5.2.5 Modello SOHU

Per prevenire il danno degenerativo alle cellule gangliari retiniche e agli assoni mielinizzati nel nervo ottico, sono necessari neuroprotettori e, per questo, ottenere un modello animale sul quale poterli sperimentare diventa fondamentale nella ricerca scientifica. Questo modello animale di ipertensione oculare/glaucoma deve risultare affidabile, riproducibile, inducibile e reversibile.

Zhang et al.⁴⁰ hanno sviluppato un modello murino, il modello SOHU, molto interessante e più affidabile rispetto ai precedenti tentativi di altri ricercatori. Questo modello, che potrebbe essere adattabile anche a specie animali di dimensioni più grandi, induce un aumento stabile della IOP e una profonda risposta neuronale all'ipertensione oculare nella retina, permettendo un'accelerazione nella selezione di neuroprotettori.

Per ideare questo modello gli autori hanno ragionato sul meccanismo patogenetico del glaucoma acuto da olio di silicone e hanno pensato che iniettare l'olio di silicone direttamente nella camera anteriore degli occhi dei topi sarebbe stato più efficiente rispetto ai modelli passati. L'olio iniettato forma una goccia in camera anteriore, prende rapporto con la superficie dell'iride e sigilla il forame pupillare grazie alla sua elevata tensione superficiale.

Per comprendere se l'olio di silicone, a questo punto, abbia effettivamente bloccato il passaggio di umor acqueo, viene iniettato un colorante in camera posteriore e si visualizza la sua eventuale migrazione in camera anteriore. Mentre nell'occhio normale avviene una copiosa migrazione del colorante dalla camera posteriore a quella anteriore, nell'occhio in cui è stato iniettato l'olio di silicone questo non avviene e il colorante rimane confinato alla camera posteriore.

I corpi ciliari continuano comunque a produrre umor acqueo, il quale si accumula sempre di più in camera posteriore e spinge l'iride anteriormente, creando la chiusura dell'angolo sclerocorneale con lo stesso meccanismo visto nel glaucoma da blocco pupillare (cap. 4). La chiusura dell'angolo a sua volta contribuisce all'ostruzione del deflusso dell'umor acqueo attraverso il trabecolato e determina un ulteriore incremento della IOP.

Per risolvere il blocco pupillare è necessario dilatare la pupilla fino a farle raggiungere una dimensione maggiore della goccia d'olio di silicone, in modo da sbloccare il flusso dell'umor acqueo (figura 8).

Per misurare la pressione intraoculare dei topi è ovviamente necessario sedarli tramite l'inalazione di isoflurano. Misurando immediatamente dopo l'anestesia, il valore di IOP nell'occhio iniettato con l'olio di silicone risulta sorprendentemente più basso rispetto all'occhio di controllo. Al contrario, misurando la stessa IOP dopo 10-15 minuti, questa risulta progressivamente elevata nell'occhio iniettato con l'olio, mentre nell'occhio di controllo decresce nel tempo. Questo è dovuto al fatto che col passare del tempo, per effetto dell'anestesia, la pupilla si dilata, rimuovendo il blocco pupillare e permettendo all'umor acqueo di passare dalla camera posteriore a quella anteriore.

In assenza di dilatazione pupillare infatti, la camera anteriore e quella posteriore risultano disconnesse nel modello SOHU⁸¹. La dilatazione pupillare e il conseguente passaggio dell'umor acqueo in camera anteriore permetteranno di rivelare la reale pressione intraoculare. Quest'ultima riflette la pressione esercitata sul segmento posteriore dell'occhio e quindi sul nervo ottico in assenza di dilatazione pupillare, ovvero in condizioni basali.

La IOP viene quindi sottovalutata in occhi non dilatati ed essendo questa una caratteristica peculiare di questo modello, lo stesso venne nominato SOHU (Silicone Oil-induced Ocular Hypertension Under-detected).

Questo modello permette a questo punto di valutare lo spessore delle fibre nervose retiniche e del complesso delle cellule gangliari (GCC) e l'acuità visiva tramite le risposte elettroretinografiche, permettendoci di documentare il danno retinico e al nervo ottico e l'efficacia di eventuali neuroprotettori. Il modello SOHU tuttavia non consente lo studio della funzione del trabecolato perché si basa sul blocco pupillare e non va ad interessare il trabecolato stesso.

Questo modello animale ha le caratteristiche del glaucoma secondario acuto negli umani, ma allo stesso tempo è simile al glaucoma secondario postoperatorio e cerca di replicarlo.

Il modello SOHU non richiede particolari attrezzature, è facilmente riproducibile e potrebbe essere applicabile ad altre specie animali con piccole modificazioni. Esso risulta facilmente reversibile tramite la rimozione dell'olio di silicone e potrebbe essere particolarmente utile per sperimentare terapie neuroprotettrici in vivo. Inoltre l'elevazione della IOP che viene generata artificialmente è stabile e determina una significativa neurodegenerazione nell'arco di poche settimane e contribuirebbe enormemente nel ridurre i tempi per la selezione di neuroprotettori.

5.3 Gestione terapeutica

Attualmente l'unica terapia comprovata per il glaucoma consiste nel ridurre la IOP, con l'obiettivo di prevenire un ulteriore danno al nervo ottico⁸². Tuttavia, per quanto riguarda il glaucoma secondario a vitrectomia e tamponamento con olio di silicone, non esistono ancora linee guida precise in merito alla terapia.

Una terapia è considerata come un successo quando la IOP viene mantenuta tra 5-6 mmHg e 21 mmHg.

L'approccio iniziale nella gestione terapeutica è di tipo medico tramite cicloplegici e corticosteroidi per ridurre l'infiammazione intraoculare, mentre per ridurre la IOP si usano i farmaci che riducono la produzione o che aumentano il deflusso dell'umor acqueo⁸³, soprattutto i beta-bloccanti e gli analoghi delle prostaglandine.

In caso di fallimento della terapia farmacologica nel controllare la IOP, ulteriori approcci terapeutici sono la trabeculoplastica laser selettiva (SLT) o le procedure chirurgiche come la ciclofotocoagulazione transclerale con laser a diodo, la rimozione dell'olio di silicone, la trabeculectomia, il posizionamento di dispositivi di drenaggio del glaucoma (GDD) e l'Ex-Press Mini-Shunt. Questi approcci più

aggressivi possono consentire una normalizzazione della IOP o in alternativa una riduzione del numero di farmaci richiesti per ottenere un controllo ottimale della IOP.

5.3.1 Terapia medica

La terapia medica da sola, nel glaucoma secondario al tamponamento con olio di silicone, permette di ottenere un successo variabile tra il 30%⁶⁰ e il 78%⁵⁵. La terapia medica include beta-bloccanti, analoghi delle prostaglandine, alfa-agonisti ed inibitori dell'anidrasi carbonica.

I farmaci più comunemente usati per controllare la IOP sono i beta-bloccanti, che riducono la produzione dell'umor acqueo, ma bisogna essere particolarmente attenti nei pazienti con comorbidità perché si potrebbe indurre asma, bradicardia, blocco o scompenso cardiaco.

Gli analoghi delle prostaglandine (PGA) sono la seconda classe di farmaci più utilizzata, ma come effetti collaterali possono avere infiammazione in camera anteriore, edema maculare ed infezione da herpes simplex virus. I PGA sono stati utilizzati efficacemente nel glaucoma uveitico e nell'ipertensione oculare secondaria a vitrectomia, poiché presentano un'infiammazione simile, che nel secondo caso sembra essere la causa principale di ipertensione oculare nel primo periodo postoperatorio⁸⁴.

Fang et al. hanno confrontato l'efficacia di travaprost 0.04% (un PGA) e timololo 0.5% (un beta-bloccante) nei pazienti con ipertensione oculare secondaria a vitrectomia tramite uno studio clinico controllato e randomizzato. Al giorno 1 di follow up la riduzione percentuale della IOP è risultata del 45.65% nel gruppo del travaprost e del 35.27% nel gruppo del timololo ($p = 0.006$), per cui nel secondo gruppo sono stati aggiunti ulteriori farmaci ad un maggior numero di pazienti. Infatti al giorno 7 del follow up il numero totale di farmaci utilizzati erano più alti nel gruppo del timololo. Tuttavia l'efficacia del travaprost si è ridotta nel tempo rispetto al timololo, per cui al giorno 14 di follow up i farmaci addizionali utilizzati erano in numero uguale e al giorno 21 erano significativamente inferiori nel gruppo del timololo, suggerendo una migliore efficacia nel controllo della IOP di quest'ultimo al giorno 21. In complesso tuttavia i 2 farmaci hanno mostrato un'efficacia comparabile nell'ipertensione oculare secondaria alla vitrectomia⁸⁴.

5.3.2 Trabeculoplastica Laser Selettiva (SLT)

La trabeculoplastica laser selettiva (SLT) è un'opzione terapeutica sicura ed efficace per ridurre la IOP nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto, con un effetto dannoso minimo a carico dei tessuti circostanti. La procedura prevede l'utilizzo di un Nd:YAG laser a 532 nm con il quale si bersaglia il trabecolato, dove c'è una maggiore resistenza al flusso dell'umor acqueo. Le citochine e i fattori chemotattici liberati in seguito all'utilizzo del laser determinano un rimodellamento della matrice extracellulare e incrementano il numero dei macrofagi reclutati a livello trabecolare. Secondo alcuni autori questo potrebbe portare ad un incremento del deflusso dell'umor acqueo nei pazienti con glaucoma secondario da olio di silicone emulsificato, come avviene in altri tipi di glaucoma ad angolo aperto. Nel caso del glaucoma da olio di silicone, in particolare, sembra che i macrofagi attivati in seguito all'uso della SLT riescano a rimuovere maggiori quantità di olio e conseguentemente ridurre la IOP⁸⁵.

Zhang et al. hanno riportato un tasso di successo con SLT del 59.5%, con una riduzione media della IOP ad un anno di 4.7 mmHg, pari al 20.3%, rispetto ai valori preoperatori. Questi risultati sono simili ad altri riportati in letteratura, che riporta riduzioni medie di 5 mmHg in valore assoluto ed al 20-25% in valore percentuale⁸⁶.

5.3.3 Ciclofotocoagulazione transclerale

La ciclofotocoagulazione transclerale (TSCP) è una procedura che consiste nella distruzione di parte dell'epitelio secretorio dei corpi ciliari mediante un laser a diodo, che permette conseguentemente la riduzione della IOP in maniera controllata, evitando l'ipotonìa che si verifica invece frequentemente con la ciclocrioterapia, una terapia più aggressiva e meno facilmente controllabile che causa marcata infiammazione intraoculare⁸⁷.

Ulteriori vantaggi della TSCP sono la ridotta necessità di terapia medica a lungo termine, con i conseguenti effetti collaterali, e la possibilità di ripetere il trattamento nel caso sia richiesto.

La percentuale di successo nel controllare la IOP, in occhi con tamponamento tramite olio di silicone, della TSCP riportata da due studi è dell'82-86%^{88, 87}. Bloom et al. hanno trattato 36 pazienti con glaucoma secondario da olio di silicone tramite la TSCP, ottenendo una riduzione media della IOP del 51%⁸⁹.

Al contrario, Sivagnanavel et al. riportano una percentuale di successo del 44% nonostante l'utilizzo di energie del laser medie maggiori e un più alto tasso di ritrattamento⁹⁰. Un ulteriore recente studio di Albahlal et al. ha ottenuto un successo del 54% e gli autori hanno evidenziato inoltre che la perdita della vista è relativamente frequente dopo la TSCP. Questo forse è anche dovuto alle maggiori comorbilità degli occhi trattati con tale metodica, che favoriscono un outcome sfavorevole. Per tali motivi la TSCP generalmente è riservata ai pazienti ad alto rischio di ridistacco e con uno scarso potenziale visivo⁹¹.

5.3.4 Rimozione dell'olio di silicone

La rimozione completa dell'olio di silicone, in associazione o meno alla chirurgia del glaucoma, è una strategia terapeutica che è possibile applicare in caso di IOP postoperatoria non controllata con la terapia medica. Tuttavia la rimozione dell'olio di silicone può essere controindicata nei pazienti con alto rischio di ridistacco, particolarmente in quelli con precedenti patologie vitreoretiniche complesse.

Budenz et al. hanno riportato un successo del 60%, 56% e 48% rispettivamente ad 1, 2 e 3 anni dal trattamento chirurgico per il glaucoma secondario da olio di silicone. Nei pazienti trattati solo mediante rimozione dell'olio di silicone, il fallimento (38% dei trattati) era dovuto nel 92% dei casi ad una IOP non controllata. Nei pazienti trattati con chirurgia del glaucoma e rimozione dell'olio di silicone, il fallimento (50% dei casi) era dovuto nel 75% dei casi all'ipotonìa. Dei 3 pazienti trattati solamente con chirurgia del glaucoma, 1 è risultato fallimentare a causa dell'ipotonìa. Gli autori hanno concluso che la sola rimozione dell'olio di silicone pone i pazienti a rischio di mantenere una IOP elevata e di necessitare una rioperazione per il glaucoma. Al contrario i pazienti sottoposti sia a rimozione dell'olio che alla chirurgia del glaucoma hanno un rischio maggiore di sviluppare ipotonìa⁹².

Nguyen et al. hanno ottenuto un successo terapeutico nel 57% dei pazienti trattati solo con rimozione dell'olio di silicone⁹³, percentuale simile al 62% ottenuto da Budenz et al., mentre Honavar et al. registrano un successo terapeutico nel 45% dei casi con il medesimo intervento⁶⁰.

La percentuale di fallimento nella rimozione dell'olio di silicone è verosimilmente dovuta alla possibilità che, durante tale procedura, si determini la rottura dei droplets di olio di silicone in bolle ancora più piccole, che vanno ad ostruire il trabecolato e a

determinare l'aumento della IOP⁹⁴. Un'altra possibile spiegazione di questo fallimento è il danno permanente al sistema di deflusso dell'umor acqueo, che si ha specialmente nei casi in cui l'olio di silicone rimane all'interno dell'occhio per molto tempo⁹⁵.

5.3.5 Trabeculectomia

La trabeculectomia è una procedura chirurgica di filtraggio del glaucoma che abbassa la IOP mediante la creazione di una fistola a livello trabecolare, protetta da un lembo sclerale superficiale, che consente il deflusso dell'umor acqueo dalla camera anteriore allo spazio del sub-Tenone. Per cercare di prevenire il fallimento della trabeculectomia viene utilizzata la mitomicina C (MMC), un antimetabolita che inibisce il processo fibrotico che si attiva in seguito alla trabeculectomia per cercare di riparare la ferita chirurgica.

A differenza dei casi di glaucoma primario, tuttavia, la trabeculectomia con MMC non garantisce un ottimale controllo della IOP ed è associata con un alto tasso di fallimento. Singh et al. infatti riportano, nonostante l'uso della MMC ad alta concentrazione, un successo ad un anno di tale procedura chirurgica nel 36.9% dei casi, mentre nel glaucoma primario il successo arriva fino all'80%⁹⁶. Gli stessi autori riferiscono che il successo totale ad un anno dall'intervento era quasi uguale a quello al terzo mese, indicando che il primo periodo postoperatorio è un importante fattore predittivo del successo a lungo termine della chirurgia.

I fattori che si associano al ridotto controllo della IOP e al conseguente fallimento della chirurgia possono essere la severa infiammazione indotta dall'olio di silicone, i droplets di olio di silicone emulsificato a livello sottocongiuntivale (figura 9) e la preesistente cicatrizzazione congiuntivale a causa della chirurgia vitreoretinica, che rende inoltre difficile tecnicamente l'esecuzione della trabeculectomia⁹⁷.

5.3.6 Dispositivi di drenaggio del glaucoma (GDD)

I dispositivi di drenaggio del glaucoma (GDD) creano una comunicazione tra la camera anteriore e lo spazio del sub-Tenone tramite un tubicino che è unito posteriormente a un reservoir episclerale. Il flusso dell'umor acqueo, dipendente dalla differenza pressoria, tramite questo tubicino permette la riduzione della IOP.

Alcuni GDD sono forniti di una valvola sensibile alla pressione che regolano il flusso dell'umor acqueo

I principali modelli di GDD sono il Molteno, il Baerveldt e l'Ahmed Glaucoma Valve (AGV), con quest'ultimo (figura 10) che costituisce il GDD più utilizzato in America ed Europa.

Quando questi tubicini sono impiantati in occhi che hanno subito vitrectomia e tamponamento con olio di silicone, è molto probabile avere un peggioramento dell'infiammazione e il blocco del tubicino del GDD a causa dell'olio di silicone⁹⁸.

Inoltre l'olio di silicone si va a disporre nell'angolo iridocorneale superiore ed è possibile che passi attraverso il tubicino nello spazio subcongiuntivale (figura 11), dove può condurre a fibrosi⁹⁹. Per questo motivo l'olio di silicone è considerato un fattore di rischio di fallimento dell'AGV¹⁰⁰.

Molti chirurghi cercano di posizionare l'estremità del tubicino il più lontano possibile dall'angolo iridocorneale superiore¹⁰¹. È stato ipotizzato infatti che posizionare il tubicino nei quadranti inferiori possa ottenere risultati migliori, tuttavia anche in questi casi è stato ritrovato dell'olio di silicone all'estremità del tubicino⁵⁵. Inoltre il posizionamento del GDD nei quadranti inferiori determina maggiori complicazioni, per cui si preferisce questa sede solo qualora sia sconsigliata la chirurgia nei quadranti superiori¹⁰².

La percentuale di successo terapeutico ad 1 anno dei GDD negli occhi con olio di silicone varia tra il 62%⁹⁷ e l'80%¹⁰⁰. Uno studio del 2020 addirittura evidenzia un successo ad 1 anno del 94.1%, ma probabilmente un successo così alto è dovuto alla rimozione dell'olio di silicone da parte degli autori prima dell'impianto del GDD⁹¹.

5.3.7 Ex-Press™ Mini-Shunt

L'Ex-Press™ Mini-Shunt è uno stent in titanio senza valvola, che viene inserito sotto un lembo sclerale durante una trabeculectomia modificata, con lo scopo di dirottare l'umor acqueo dalla camera anteriore alla bozza di filtrazione (figura 12). Dato il calibro del lume dello stent molto ridotto, l'Ex-Press non consente il passaggio del silicone nella bozza congiuntivale.

Cardascia et al. hanno confrontato la trabeculectomia tradizionale con l'Ex-Press, trovando una differenza nella riduzione della IOP non significativa. Tuttavia l'ipotonìa risulta essere significativamente maggiore nei pazienti trattati con trabeculectomia, motivo per cui l'Ex-Press sembra essere preferito¹⁰³.

GLAUCOMA SECONDARIO DOPO VITRECTOMIA E TAMPONAMENTO CON OLIO DI SILICONE

Obiettivo della ricerca

Il nostro studio retrospettivo si propone di analizzare i pazienti operati di vitrectomia ed iniezione di PDMS per il trattamento del distacco di retina e valutare l'incidenza di glaucoma secondario.

Un ulteriore obiettivo dello studio è stato quello di analizzare i possibili fattori di rischio allo sviluppo dell'ipertensione oculare nel postoperatorio, in modo tale da confrontare tali fattori con quelli già presenti nella letteratura.

Infine abbiamo voluto analizzare i vari tipi di trattamento e la loro efficacia nel gestire il glaucoma secondario da olio di silicone.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Abbiamo analizzato la casistica dei pazienti affetti da distacco di retina regmatogeno (DRR), sottoposti a vitrectomia mininvasiva 25- o 27-Gauge e sottoposti a tamponamento con PDMS tra Gennaio 2012 e Dicembre 2017

Tutti gli interventi chirurgici sono stati eseguiti dallo stesso chirurgo presso la Clinica Oculistica degli Ospedali Riuniti di Ancona.

I criteri di inclusione sono stati: DRRP con una o più rotture retiniche e la capacità di fornire un consenso informato.

I criteri di esclusione includevano un periodo di follow-up inferiore a 6 mesi, pazienti ritenuti incapaci di mantenere una postura adeguata nel periodo postoperatorio, una storia di precedente intervento di chirurgia vitreoretinica o trauma oculare penetrante.

La valutazione preoperatoria consisteva in un'anamnesi medica, chirurgica ed oftalmologica completa seguita da una valutazione oftalmologica approfondita.

I dati preoperatori includevano età, sesso, migliore acuità visiva corretta (BCVA), pressione intraoculare (IOP), stato della lente, entità del distacco di retina e posizione delle rotture.

Alla fine di ogni intervento chirurgico, sono state registrate le complicanze intraoperatorie e la durata dell'intervento.

L'esame postoperatorio è stato effettuato a distanza di 1 giorno, 1 settimana, 1, 2, 3 e 6 mesi dall'intervento.

I dati postoperatori raccolti includevano lo stato della retina, le complicanze postoperatorie e BCVA a 1, 2, 3 e 6 mesi.

La pressione intraoculare (IOP) è stata misurata usando la tonometria ad applanazione di Goldmann e l'ipertono postoperatorio è stato definito come IOP > 21 mmHg.

Caratteristiche dei pazienti

Il numero di pazienti sottoposti a tamponamento con PDMS nel periodo preso in esame era di 181.

Il campione preso in esame consisteva in 102 uomini (56,4%) e 79 donne (43,6%). L'età media dei pazienti era di $63,1 \pm 11,9$ anni (intervallo: 30-91 anni).

La durata media della perdita visiva è stata di $6,1 \pm 5,9$ giorni (intervallo: 1–20 giorni).

Un totale di 103 pazienti (56.9%) erano fachici al momento dell'intervento e sono stati pertanto sottoposti a chirurgia combinata della cataratta.

Sul totale di 181 pazienti sottoposti a tamponamento con PDMS, 98 pazienti (54.1%) avevano un distacco di retina recidivato e si erano già precedentemente sottoposti ad intervento di vitrectomia e tamponamento con PDMS.

Tecnica chirurgica e follow-up

Tutti gli interventi chirurgici sono stati eseguiti con l'ausilio dell'anestesia retrobulbare, utilizzando il sistema di vitrectomia Constellation (Alcon, Fort Worth, TX, USA).

Per questo studio, la macchina è stata impostata con un'aspirazione iniziale di 0 mmHg che si spostava linearmente a 650 mmHg quando il pedale veniva premuto completamente, mantenendo una frequenza di taglio di 5000-7500 tagli al minuto

(cpm) in entrambi i sistemi di vitrectomia (27 G+ e 25 G+ Total Plus Pak). Durante l'intervento chirurgico, la IOP è stata mantenuta a 25 mmHg.

Per la visualizzazione posteriore è stato utilizzato il sistema Resight 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Oberkochen, Germania).

L'intervento è stato eseguito utilizzando una tecnica di vitrectomia via pars plana a tre porte.

Prima di iniziare l'intervento chirurgico, la palpebra, la cute periorbitale e la superficie oculare sono state sterilizzate con iodopovidone al 5%.

Dopo che la congiuntiva è stata leggermente spostata, i trocar sono stati posizionati attraverso la congiuntiva e la sclera a 3,5 mm dal limbus.

La sclerotomia è stata creata usando la cannula del trocar con un'entrata biplanare, inizialmente tangenziale alla sclera, quindi perpendicolarmente per creare un'incisione autosigillante, per quanto possibile.

La facoemulsificazione è stata eseguita in tutti gli occhi fuchici affetti da cataratta per facilitare la completa rimozione del vitreo antero-periferico.

È stata eseguita la rimozione completa del gel vitreale ed il Twin blue è stato iniettato a discrezione del chirurgo per facilitare la visualizzazione delle fibre vitreali.

L'indentazione sclerale è stata eseguita con un indentatore sclerale in metallo.

Eventuali rotture o lesioni retiniche sospette sono trattate con endolaser fotocoagulante.

L'uso intraoperatorio di liquidi perfluorocarburi (PFCL) era a discrezione del chirurgo.

Dopo lo scambio di aria-fluido, l'olio di silicone è stato iniettato nella cavità vitreale.

Dopo la vitrectomia, le microcannule sono state rimosse ed è stato eseguito un leggero massaggio sulla sclerotomia con un bastoncino fornito di una punta di cotone per evitare perdite; in caso contrario, è stata eseguita la diatermia bipolare.

Al completamento dell'intervento sono state somministrate iniezioni sottocongiuntivali di betametasone.

Ai pazienti è stato chiesto di mantenere una posizione prona per 2-3 giorni, a faccia in giù o su un lato al fine di tamponare le rotture laser trattate.

I pazienti hanno instillato colliri contenenti antibiotici e desametasone con posologia a scalare durante le 4 settimane dopo l'intervento.

Durante il periodo di follow-up, sono stati prescritti colliri ipotonizzanti, come beta-bloccanti, inibitori dell'anidrase carbonica o analoghi delle prostaglandine, quando la IOP superava i 21 mmHg.

Analisi statistica

Abbiamo analizzato le patologie presenti in anamnesi (ipertensione arteriosa, diabete mellito, storia familiare di glaucoma) e le caratteristiche cliniche dei nostri pazienti, in particolare la miopia maggiore di 6 diottrie, una eventuale chirurgia della cataratta combinata, la durata del tamponamento col PDMS e il numero di interventi chirurgici.

Tutte queste caratteristiche sono state studiate nel gruppo dei pazienti con glaucoma secondario e in quello dei pazienti senza glaucoma, per valutarne l'eventuale associazione col glaucoma da olio di silicone (tabella 1).

L'analisi statistica è stata condotta mediante test di Fisher e t-test di Student, a seconda della casistica.

Risultati

Fattori di rischio

Tra i pazienti che hanno sviluppato un glaucoma secondario, 10 pazienti (28.6%) avevano in anamnesi l'ipertensione arteriosa, mentre nel gruppo senza glaucoma, 35 pazienti (24.0%) presentavano ipertensione arteriosa ($p > 0.05$) (grafico 1).

Nel gruppo con glaucoma, 6 pazienti (17.1%) avevano il diabete mellito, mentre nel gruppo senza glaucoma questo era presente in 12 pazienti (8.2%) ($p > 0.05$).

I pazienti appartenenti al gruppo con glaucoma presentavano una miopia maggiore di 6,00 D in percentuale significativamente maggiore ($p < 0.05$) rispetto a quelli del gruppo senza glaucoma. In dettaglio, nel primo gruppo 12 pazienti (34.3%) avevano una miopia superiore alle 6 diottrie, mentre nel secondo gruppo solo 14 pazienti (9.6%).

In merito all'esecuzione della chirurgia della cataratta combinata, questa è stata eseguita in 15 pazienti (42.3%) del gruppo con glaucoma e in 88 pazienti (60.3%)

del gruppo senza glaucoma. Tale differenza tuttavia è risultata non essere statisticamente significativa ($p > 0.05$).

Per quanto riguarda la storia familiare di glaucoma, questa era presente in 15 pazienti (42.3%) del gruppo con glaucoma e in 16 pazienti (11.0%) del gruppo senza glaucoma. Tale differenza è risultata statisticamente significativa con $p < 0.05$ (grafico 1).

La durata del tamponamento non è risultata significativamente differente ($p > 0.05$) nei due gruppi, e in particolare nel gruppo con glaucoma è stato di $8,2 \pm 1,2$ mesi, mentre nel gruppo senza glaucoma $7,6 \pm 1,1$ mesi (grafico 2).

L'ultimo fattore di rischio analizzato è stato il numero di interventi chirurgici a cui i pazienti erano stati sottoposti. Nel gruppo dei pazienti con glaucoma, 23 (65.7%) avevano subito un singolo intervento chirurgico per ottenere il riappianamento retinico, mentre i restanti 12 (34.3%) avevano subito più di un intervento in quanto avevano avuto una recidiva di distacco di retina. Nel gruppo dei pazienti senza glaucoma, 60 pazienti (41.1%) erano stati sottoposti ad un solo atto chirurgico, mentre gli altri 86 pazienti (58.9%) a più di un intervento chirurgico. La differenza tra i due gruppi in questo caso è risultata statisticamente significativa con $p < 0.05$ (grafico 3).

Glaucoma secondario e trattamento

In seguito all'operazione, 35 pazienti (19.3%) hanno sviluppato un glaucoma secondario, mentre 146 pazienti (80.7%) non hanno sviluppato il glaucoma.

La severità dell'elevazione della IOP post-vitrectomia è stata suddivisa in (grafico 4):

- Lieve, ovvero con IOP di 22-30 mmHg, osservata in 18 pazienti (51.4%);
- Moderata, ovvero con IOP di 31-40 mmHg, osservata in 12 pazienti (34.3%);
- Severa, ovvero con IOP > 40 mmHg, osservata in 5 pazienti (14.3%).

Il meccanismo che ha determinato l'incremento pressorio è stata l'infiltrazione diretta del trabecolato per la presenza di emulsione con angolo aperto in 30 occhi (85.7%) e la presenza di chiusura sinechiale dell'angolo in 5 pazienti (14.3%).

In tutti gli occhi con glaucoma secondario è stato possibile controllare la IOP, nel dettaglio (grafico 5):

- In 15 occhi (42.9%) con la terapia medica;

- In 5 occhi (14.2%) con la sola rimozione dell'olio di silicone;
- In 8 occhi (22.9%) con la rimozione dell'olio di silicone e successiva terapia medica;
- In 7 occhi (20.0%) con la chirurgia del glaucoma (chirurgia di filtraggio, ciclofotocoagulazione transclerale con laser a diodo). Di questi pazienti, 5 sono stati sottoposti ad impianto di Ex-press shunt e 2 a ciclofotocoagulazione trans-sclerale con laser a diodi.

Discussione

Il glaucoma secondario a iniezione intravitreale di olio di silicone per distacco di retina complicato, definito come IOP > 21 mmHg nel postoperatorio, è una complicanza relativamente frequente della vitrectomia, soprattutto nei casi più complicati.

Si stima che a tre ore dall'intervento chirurgico la IOP media sia di 21.8 mmHg, rispetto a un valore basale di 14.7 mmHg. Questi valori sembrano rimanere abbastanza stabili dopo 48 ore, con una media di 26.0 mmHg⁵¹.

Questo incremento della IOP nel postoperatorio sembra essere anche un fattore predittivo significativo della riduzione della vista. Nonostante il successo anatomico, ovvero la messa in piano della retina, ottenibile mediante la vitrectomia, una delle principali cause di calo visivo in questi pazienti è proprio il glaucoma secondario. La letteratura riporta che la presenza di valori di IOP di 21 mmHg in due visite consecutive o di 25 mmHg in una sola osservazione possono essere considerati un fattore fondamentale nel causare la riduzione della BCVA (best corrected visual acuity)⁵⁴.

La letteratura riporta un'incidenza di glaucoma secondario variabile tra i diversi studi, stimabile tra il 3% e il 40%⁴³. In realtà questa incidenza sembra risultare più bassa negli ultimi anni, mentre in passato si avvicinava al 50% dei pazienti operati⁵².

Il nostro studio ha rilevato un'incidenza del glaucoma secondario a tamponamento con olio di silicone pari al 19.3%, confermando la tendenza degli ultimi dati presenti in letteratura i quali indicano una diminuzione dell'incidenza di tale patologia rispetto al passato. Questo è dovuto in particolare all'avvento della

chirurgia mini-invasiva e al miglioramento della pratica clinica, che permettono di ridurre le complicanze chirurgiche e postoperatorie.

Nella nostra casistica, il glaucoma secondario era dovuto principalmente ad un'ostruzione meccanica del trabecolato a causa dell'olio di silicone emulsificato, nell'85.7%. Al contrario, nel restante 14.3% dei casi, il meccanismo patogenetico ritenuto responsabile del glaucoma è stato la presenza di chiusura dell'angolo sclerocorneale a causa di sinechie.

La migrazione di olio di silicone emulsificato in camera anteriore, e conseguente ostruzione al deflusso dell'umor acqueo, sembra infatti essere la causa più frequente di incremento cronico della IOP nel postoperatorio. La letteratura riporta che, ad un anno della chirurgia, è possibile rilevare goccioline emulsificate di olio di silicone in camera anteriore, evidenziabili clinicamente tramite lampada a fessura, in una percentuale che arriva fino al 100% dei pazienti⁶⁵.

È noto che il processo di emulsificazione ha inizio tra 4.3 e 5 mesi dopo l'intervento⁶⁶, ma in caso di ampia retinotomia rilassante può verificarsi addirittura dopo 2 mesi⁶⁷.

Esistono 3 teorie principali che cercano di spiegare il processo dell'emulsificazione, ovvero la teoria della tensione superficiale, la teoria della repulsione e la teoria della modificazione della viscosità. Infatti questo è un processo complesso in cui sono coinvolti molti processi chimici e fisici differenti. I fattori più rilevanti da tenere in considerazione nella promozione dell'emulsificazione sono la tensione superficiale e la viscosità del PDMS e la presenza di surfattanti (intrinseci o estrinseci) nella cavità vitrea, come gli oligosilossani che si possono generare in vari momenti precedenti all'operazione e che vengono poi introdotti nell'occhio del paziente durante la chirurgia⁶⁹.

Il diabete mellito non è risultato un fattore di rischio per lo sviluppo di glaucoma secondario dopo vitrectomia e tamponamento con olio di silicone. In letteratura il ruolo del diabete è ancora controverso, infatti alcuni studi segnalano un'assente correlazione con il glaucoma secondario⁵⁶, altri evidenziano che i pazienti con diabete mellito abbiano un minore rischio di incremento della IOP postoperatorio⁵² e altri studi ancora trovano un'associazione significativa tra le due patologie⁵⁵.

Sebbene i nostri dati siano omogenei in termini di durata di tamponamento e quindi questo non sia stato riconosciuto come fattore di rischio nella nostra casistica,

la letteratura suggerisce un'associazione tra durata del tamponamento e sviluppo di emulsificazione dell'olio e conseguentemente glaucoma¹⁰⁴.

Per quanto riguarda lo stato del cristallino, la letteratura suggerisce che gli occhi pseudofachici sono più propensi a sviluppare un aumento della IOP in seguito a vitrectomia e che questi occhi hanno una maggiore quantità di gocce di olio emulsificato in camera anteriore⁵². Gli occhi pseudofachici infatti presentano un'incidenza di glaucoma secondario del 13%, contro il 2% degli occhi fachici⁵⁹. Il nostro studio ha analizzato quindi un'eventuale associazione tra la chirurgia della cataratta combinata e il glaucoma secondario. Il 42% dei pazienti del gruppo con glaucoma e il 60.3% dei pazienti del gruppo senza glaucoma sono stati sottoposti a rimozione della cataratta, tuttavia tale differenza è risultata non statisticamente significativa.

Un altro fattore di rischio che abbiamo analizzato è la miopia superiore alle 6 diottrie. Questa è presente nel 34.3% dei pazienti con glaucoma ed è sensibilmente superiore rispetto ai pazienti senza glaucoma. Anche la letteratura conferma che gli occhi con una elevata miopia sono a maggiore rischio di sviluppare ipertensione oculare nel postoperatorio, sebbene con percentuali inferiori⁵².

Anche la storia familiare di glaucoma è risultata associata al glaucoma secondario nella nostra casistica, infatti questa era positiva nel 42.3% dei pazienti con glaucoma e solo nell'11.0% dei pazienti senza glaucoma. Questo potrebbe far pensare che ci siano dei fattori genetici che, in seguito all'intervento chirurgico, possano far scaturire in questi pazienti un incremento della IOP in percentuali maggiori rispetto ai pazienti con anamnesi familiare negativa per glaucoma.

Il nostro studio ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa tra il numero di procedure vitreo-retiniche a cui il paziente si è sottoposto al fine del riappianamento retinico e l'incidenza di glaucoma secondario. Tra i pazienti che hanno avuto almeno una recidiva di distacco l'incidenza di glaucoma secondario è stata infatti superiore. Questo sembra dimostrare che, nei casi più complicati e nei casi recidivati il maggiore stress chirurgico accresce il rischio di flogosi post-operatoria e, conseguentemente, di ipertono oculare.

L'unica terapia attualmente comprovata per il glaucoma è la riduzione della IOP, in modo da prevenire un ulteriore danno al nervo ottico⁸². Tuttavia non esistono ancora linee guida ben precise per il trattamento del glaucoma secondario a

vitrectomia e tamponamento con olio di silicone. In questo studio siamo riusciti a controllare la IOP in tutti i nostri pazienti, utilizzando diversi tipi di terapie.

L'approccio iniziale è l'utilizzo di una terapia esclusivamente medica. Questa, secondo gli studi presenti in letteratura, ottiene un successo che varia tra il 30%⁶⁰ e il 78%⁵⁵. I farmaci più utilizzati sono i beta-bloccanti, gli analoghi delle prostaglandine, gli alfa-agonisti e gli inibitori dell'anidrase carbonica. Nel nostro studio siamo riusciti a controllare la IOP dei pazienti tramite la sola terapia medica nel 42.9% dei casi. Questa percentuale è conforme a quanto riportato dagli altri studi.

Un'ulteriore terapia per il glaucoma secondario è la rimozione dell'olio di silicone. Nella nostra casistica questa procedura ha determinato il ripristino di pressioni fisiologiche nel 37.1% dei pazienti, dei quali nel 38.5% è stato sufficiente da solo come terapia mentre nel 61.5% è stato necessario proseguire una terapia medica per mantenere il controllo pressorio. I dati presenti in letteratura indicano un successo terapeutico con la sola rimozione dell'olio di silicone variabile tra il 45%⁶⁰ e il 57%⁹³. Una delle possibili cause del fallimento della rimozione dell'olio è la rottura dei droplets in goccioline più piccole che ostruiscono il trabecolato⁹⁴. Un'altra possibilità è il danno a livello trabecolare che si viene a creare nei tamponamenti di durata maggiore⁹⁵.

Nel 20.0% dei nostri pazienti siamo riusciti invece a controllare la IOP mediante la chirurgia del glaucoma, in particolare con la ciclofotocoagulazione transclerale (TSCP) con laser a diodo e con l'utilizzo di Ex-Press.

La percentuale di successo della TSCP è molto elevata, gli studi in letteratura infatti riportano un successo dell'82-86%^{88, 87}. Un recente studio di Albahlal et al. ha riportato un successo del 54% e una perdita visiva relativamente frequente dopo TSCP, motivo per cui gli autori ritengono che sia meglio riservarlo ai pazienti a rischio di ridistacco, in cui non è consigliabile rimuovere l'olio di silicone, e con scarso potenziale visivo⁹¹.

L'Ex-Press minishunt è un'alternativa chirurgica mininvasiva brevettata recentemente che risulta molto efficace nel trattamento del glaucoma secondario. El-Saied e Abdelhakim riportano un successo del 100% con questa tecnica, oltretutto con completa assenza di complicanze postoperatorie¹⁰⁵. Anche altri autori riferiscono l'assenza di complicanze in seguito all'utilizzo di Ex-Press ed inoltre una

minore incidenza di ipotonia rispetto alla trabeculectomia convenzionale, dovuta al ridotto flusso di umor acqueo nel lume dell'Ex-Press¹⁰³

Conclusioni

Il glaucoma secondario è una complicanza abbastanza frequente dopo vitrectomia e tamponamento con olio di silicone, verificatasi nella nostra casistica nel 19.3% dei pazienti. La riduzione dell'invasività chirurgica ha significativamente ridotto l'incidenza di questa complicanza negli ultimi anni.

La grande maggioranza dei nostri casi di glaucoma secondario sono dovuti all'ostruzione meccanica del trabecolato da parte dell'olio di silicone emulsificato.

I fattori di rischio individuati dal nostro studio sono la miopia superiore alle 6 diottrie, la storia familiare di glaucoma e il numero di interventi chirurgici.

Siamo riusciti a controllare la IOP in tutti gli occhi con terapia medica o chirurgica.

La rimozione dell'olio di silicone è stata efficace nel controllare la IOP solo nel 14.2% dei casi.

In complesso metà dei nostri pazienti (57.1%) ha risposto alla terapia medica o alla rimozione dell'olio di silicone ma circa un quinto ha dovuto continuare la terapia dopo lo stamponamento.

Il restante 20% dei pazienti ha ottenuto il controllo della IOP sottoponendosi a un intervento di chirurgia del glaucoma.

Il campione del nostro studio risulta essere sufficientemente numeroso e i dati sono in linea con i lavori scientifici analoghi presenti in letteratura. Sarà comunque importante continuare a raccogliere e rianalizzare ulteriori dati al fine di allungare il follow-up.

FIGURE

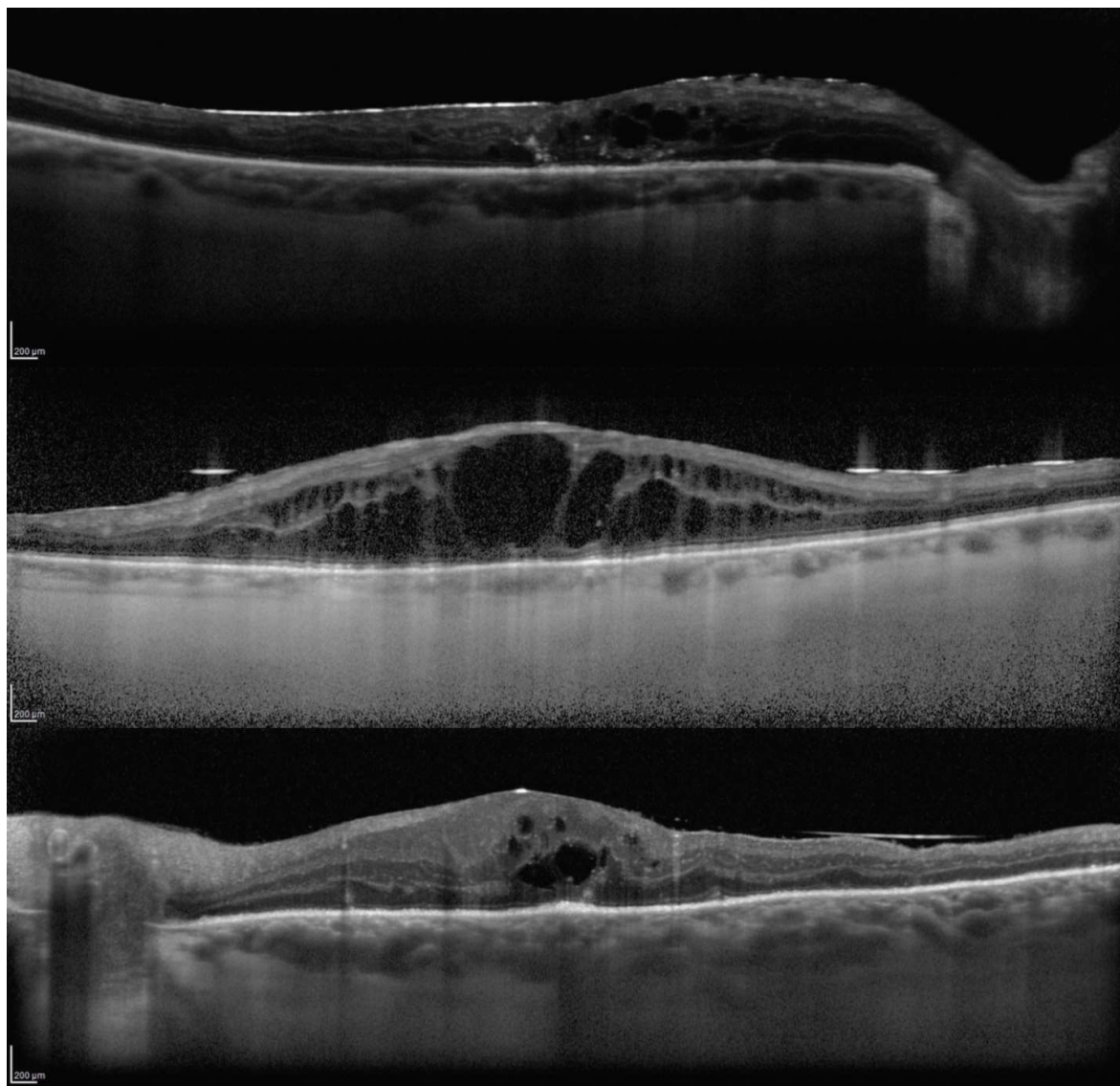


Figura 1 Olio di silicone emulsificato a livello retinico, mostrato tramite SD-OCT¹⁰⁶

RNFL and ONH: Optic Disc Cube 200x200

OD ● OS ●

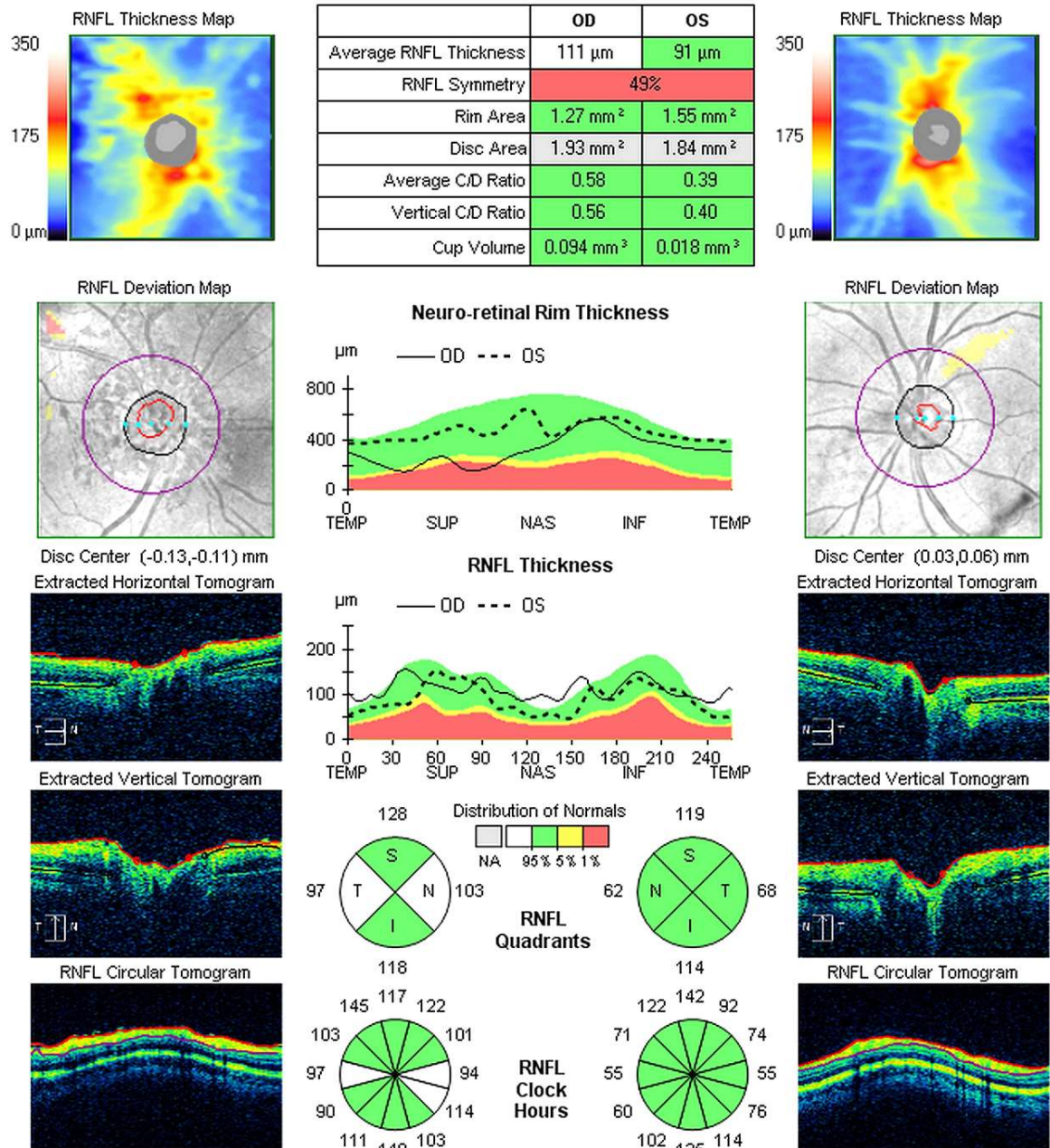
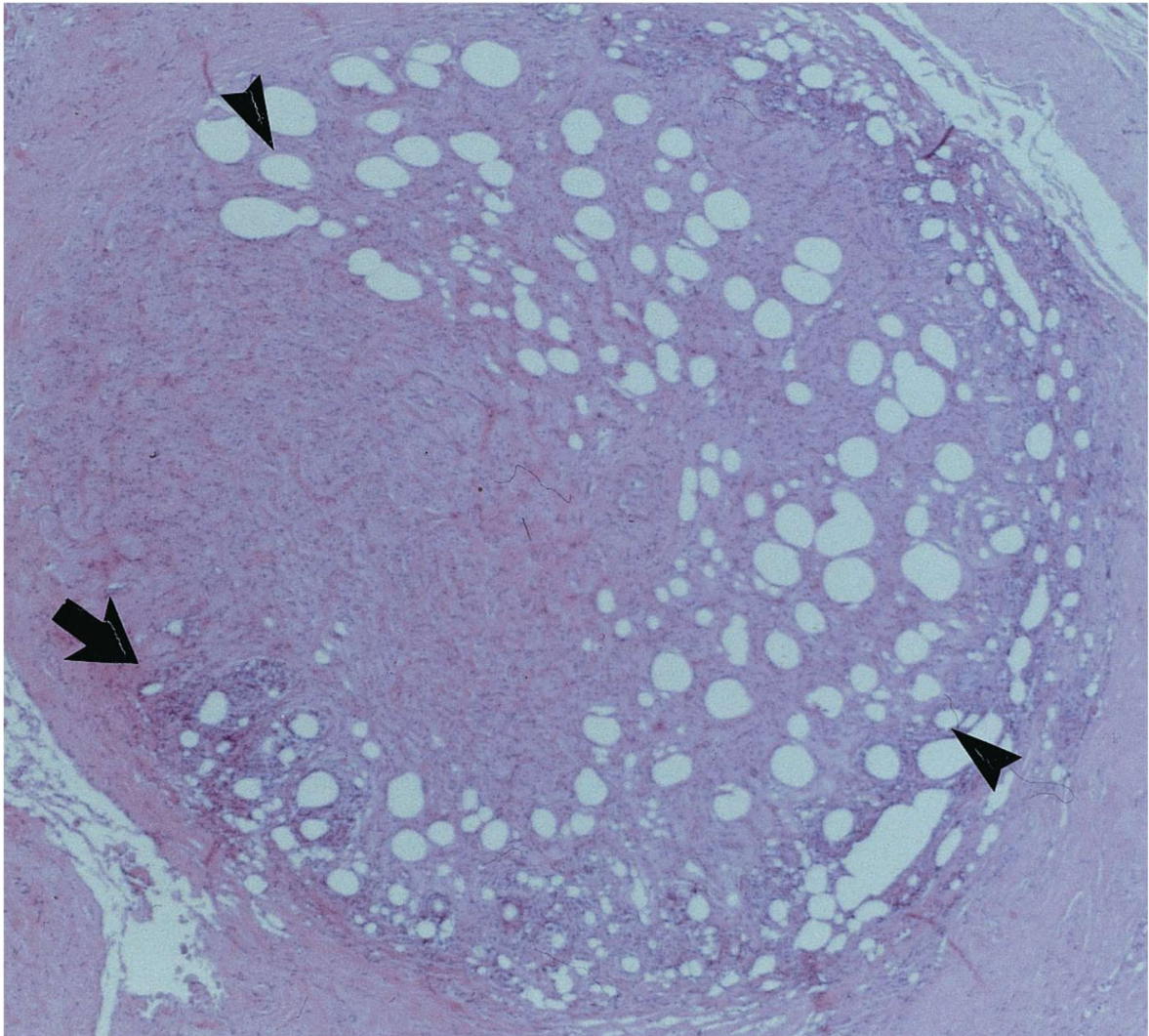


Figura 2 Spessore del RNFL in un occhio riempito con olio di silicone (OD), rispetto al controllo (OS)³⁴



*Figura 3 Sezione trasversale di un nervo ottico.
Le frecce indicano dei vacuoli di olio di silicone aventi differenti dimensioni¹⁰⁷.*

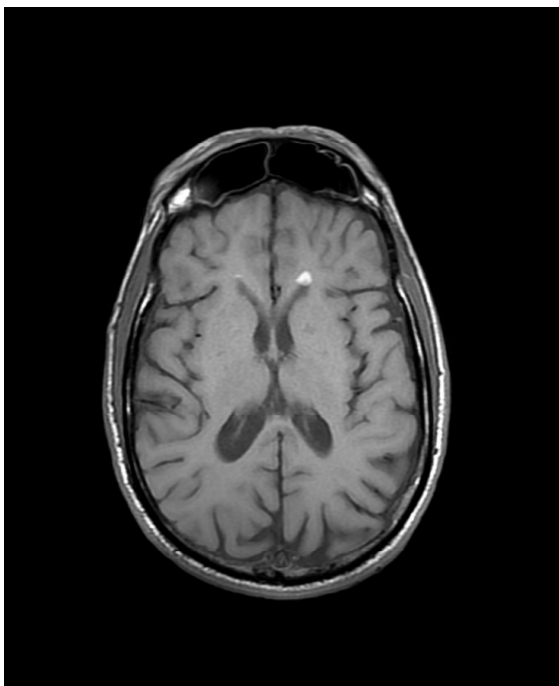


Figura 4 RM (sx) e TC (dx) del cranio. La MR mostra una iperintensità bilaterale nei corni frontali. La TC mostra una iperdensità ovoidale nel corno temporale del ventricolo sinistro³⁸

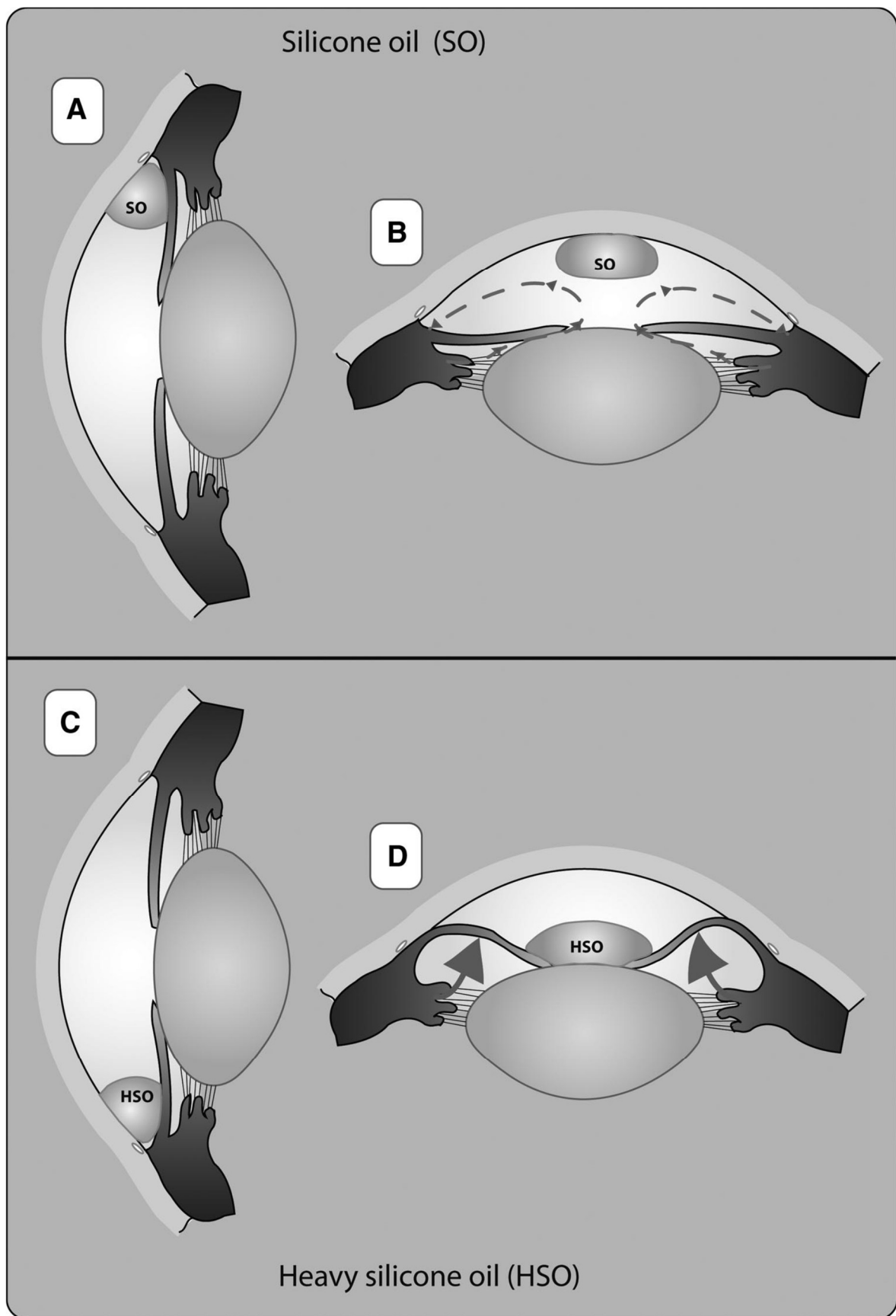


Figura 5 SO = olio di silicone; HSO = olio di silicone pesante. Illustrazione della camera anteriore di un occhio con SO (A, B) e con HSO (C, D), in posizione eretta (A, C) o supina (B, D)⁴⁸

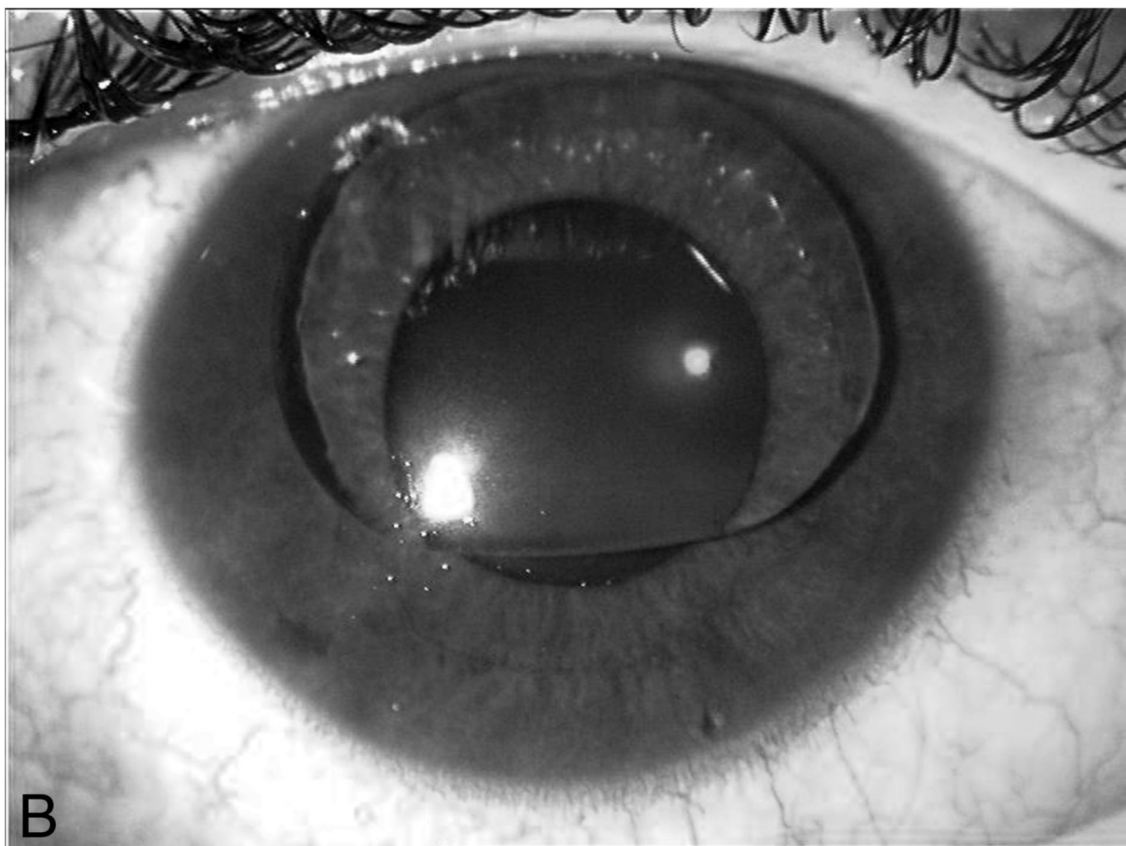
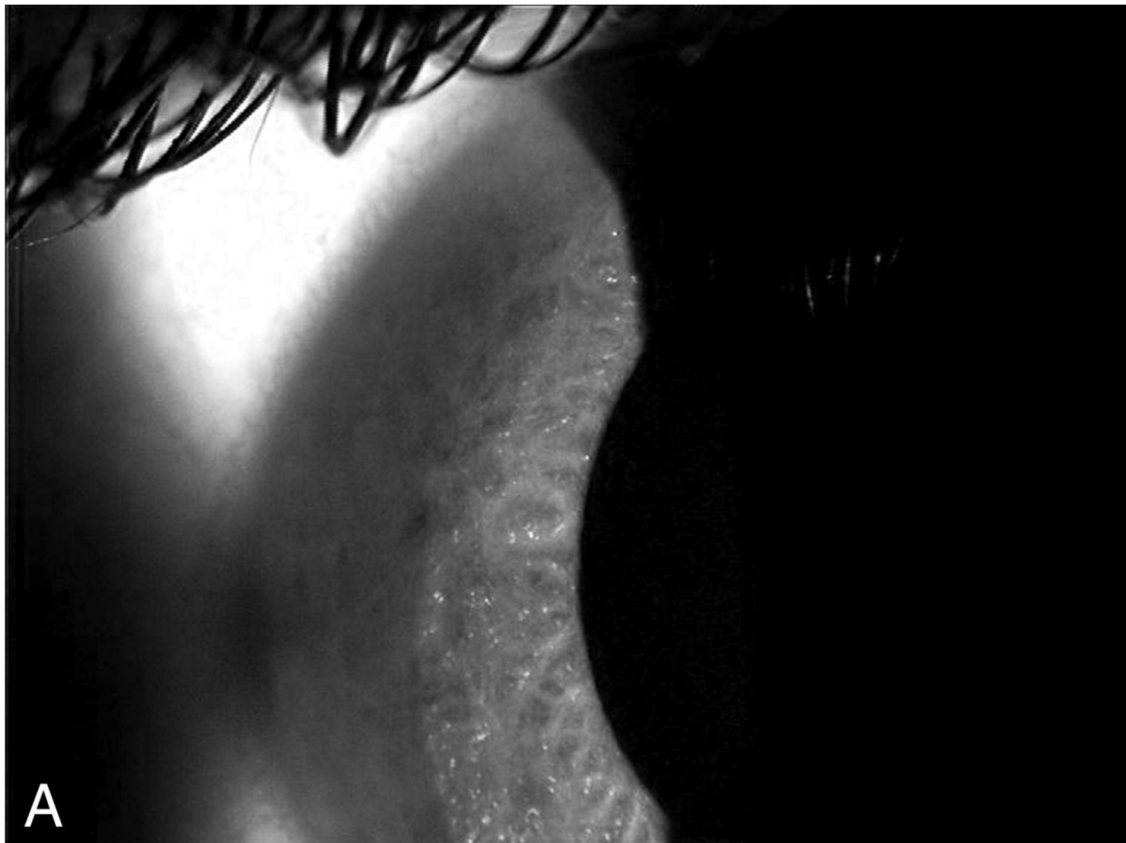


Figura 6 A) Angolo iridocorneale chiuso a causa di una bolla di olio che spinge l'iride anteriormente. B) Olio di silicone passato in camera anteriore attraverso la pupilla dopo iridotomia inferiore⁴⁷

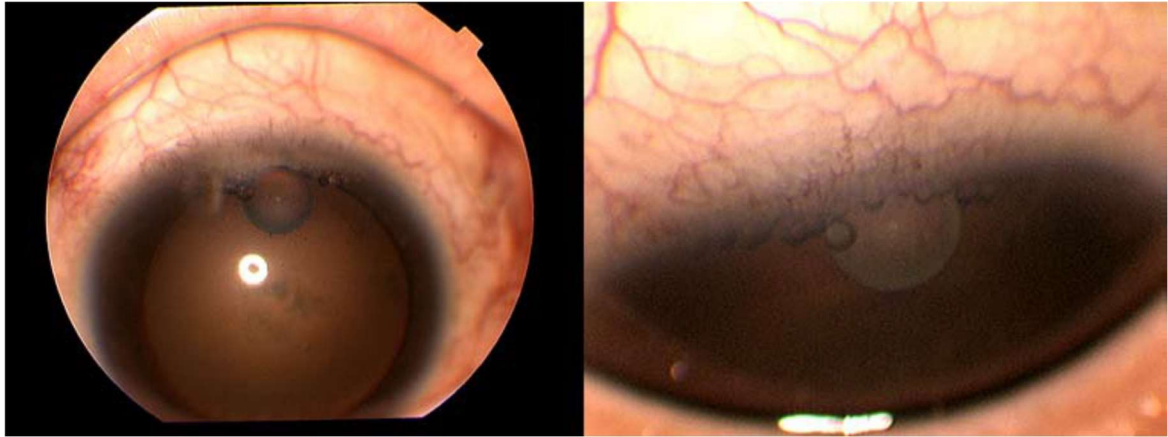


Figura 7 Ipopion inverso¹⁰⁸

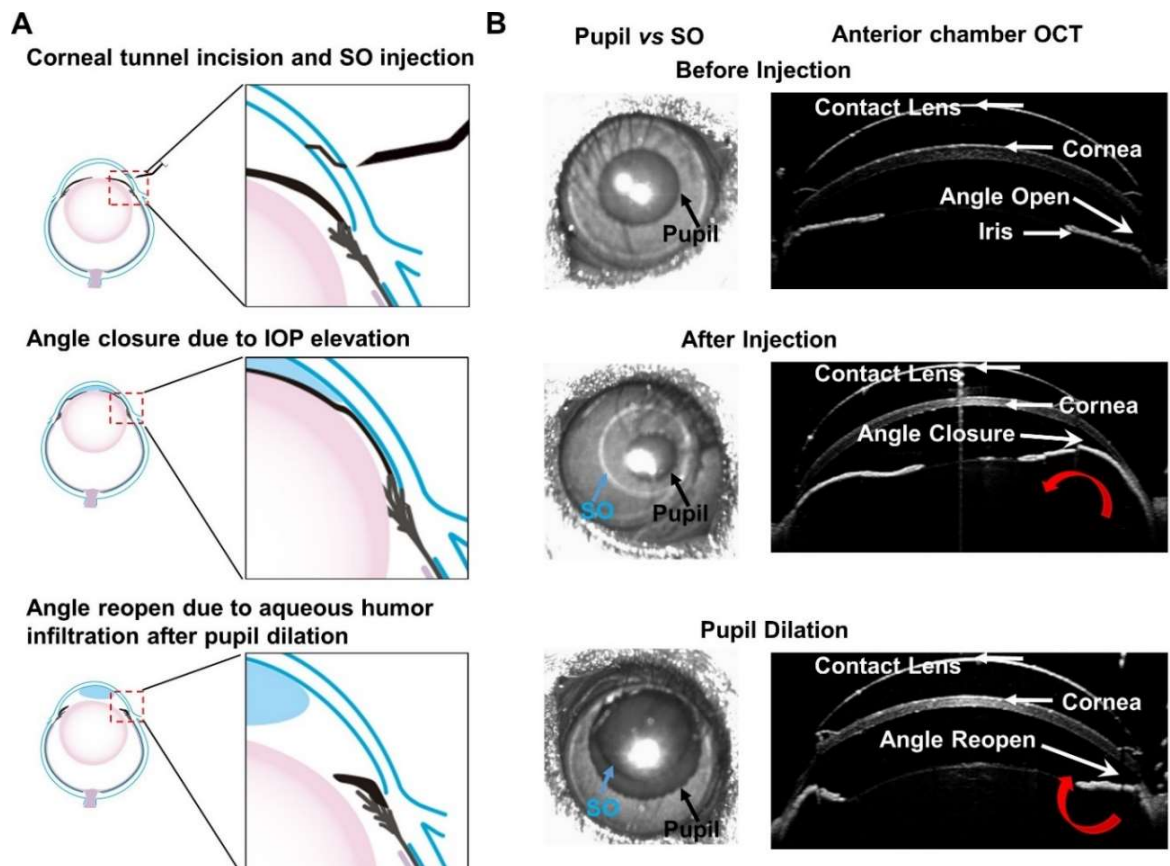


Figura 8 Modello SOHU: A) illustrazione dell'iniezione dell'olio di silicone in camera anteriore, chiusura dell'angolo da blocco pupillare e riapertura dell'angolo in seguito; B) OCT della camera anteriore che mostra le medesime fasi⁴⁰

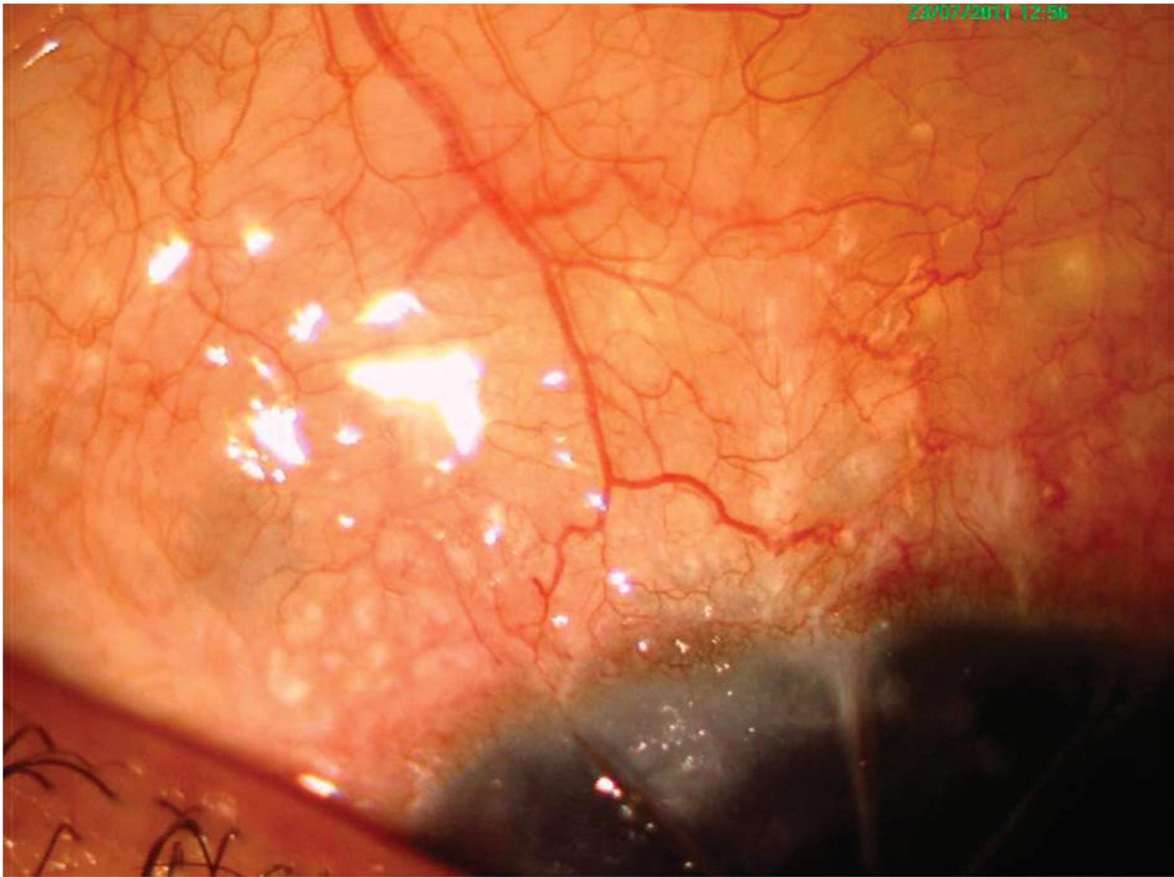


Figura 9 Occhio operato tramite trabeculectomia: olio di silicone emulsificato nella bozza⁹⁶

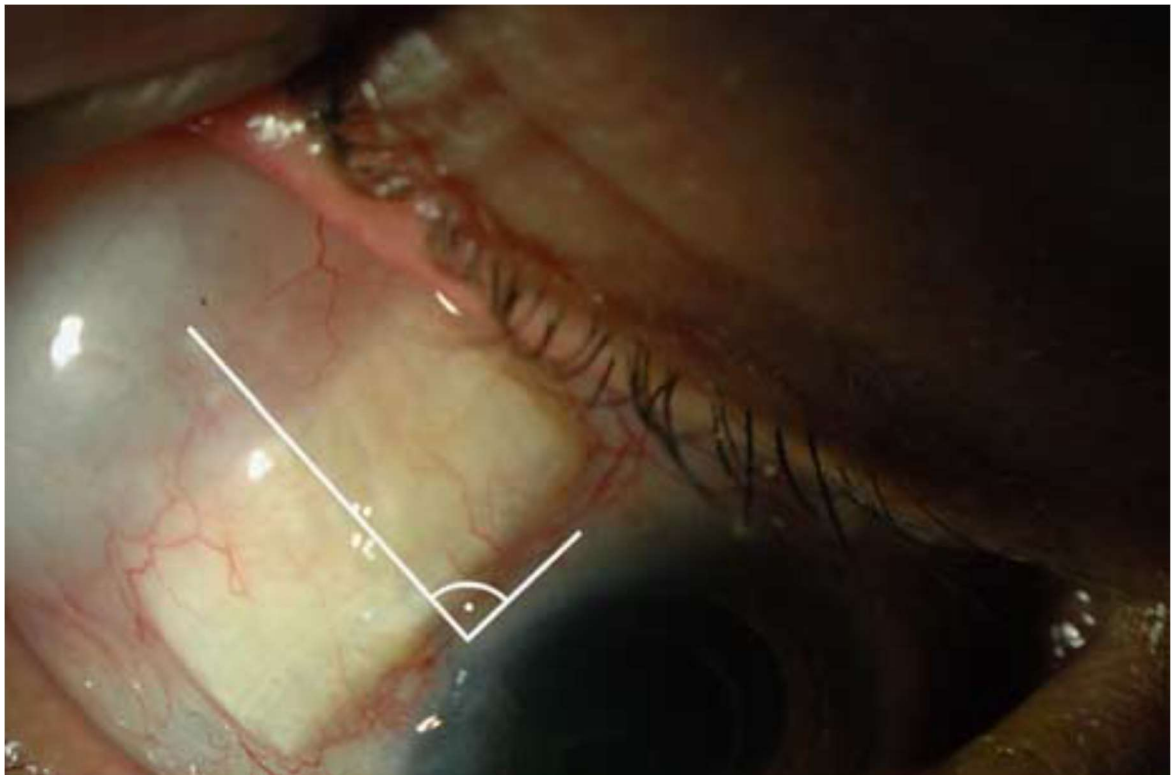


Figura 10 AGV posizionata nel quadrante superotemporale¹⁰¹



Figura 11 Massa orbitale inferotemporale sinistra con iperglobo secondario alla migrazione dell'olio di silicone attraverso il tubicino dell'AGV⁹⁹

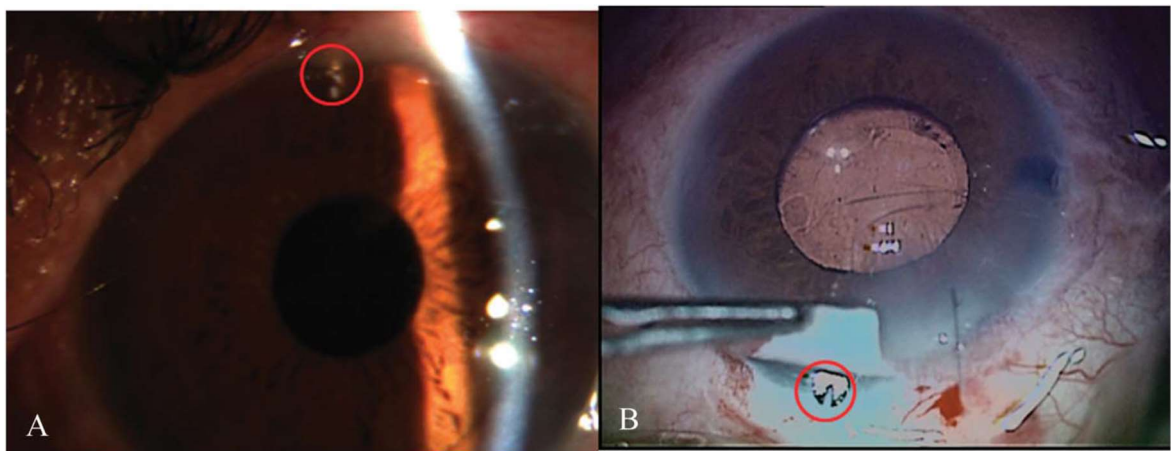


Figura 122 Ex-Press. A) punta del minishunt proiettata in camera anteriore. B) Piatto del minishunt sotto il lembo sclerale¹⁰⁵.

TABELLE

Tabella 1 Fattori di rischio nei 2 diversi gruppi di pazienti, con e senza glaucoma

	CON GLAUCOMA (N _g = 35)		SENZA GLAUCOMA (N = 146)		p [test]
Ipertensione arteriosa	10	29%	35	24%	> 0,05 [Fischer]
Diabete mellito	6	17%	12	8%	> 0,05 [Fischer]
Miopia > 6,00 D	12	34%	14	10%	< 0,05 [Fischer]
Chirurgia della cataratta combinata	15	43%	88	60%	> 0,05 [Fischer]
Storia familiare di glaucoma	15	43%	16	11%	< 0,05 [Fischer]
Durata del tamponamento (t)	8,2 ± 1,2 (mesi)		7,6 ± 1,1 (mesi)		> 0,05 [t-Student]
Numero di interventi (S=1)	23	66%	60	41%	< 0,05 [Fischer]
Numero di interventi (S>1)	12	34%	86	59%	< 0,05 [Fischer]
	Numero di pazienti	Percentuale	Numero di pazienti	Percentuale	

GRAFICI

Grafico 1 Confronto tra i fattori di rischio nei pazienti con e senza glaucoma

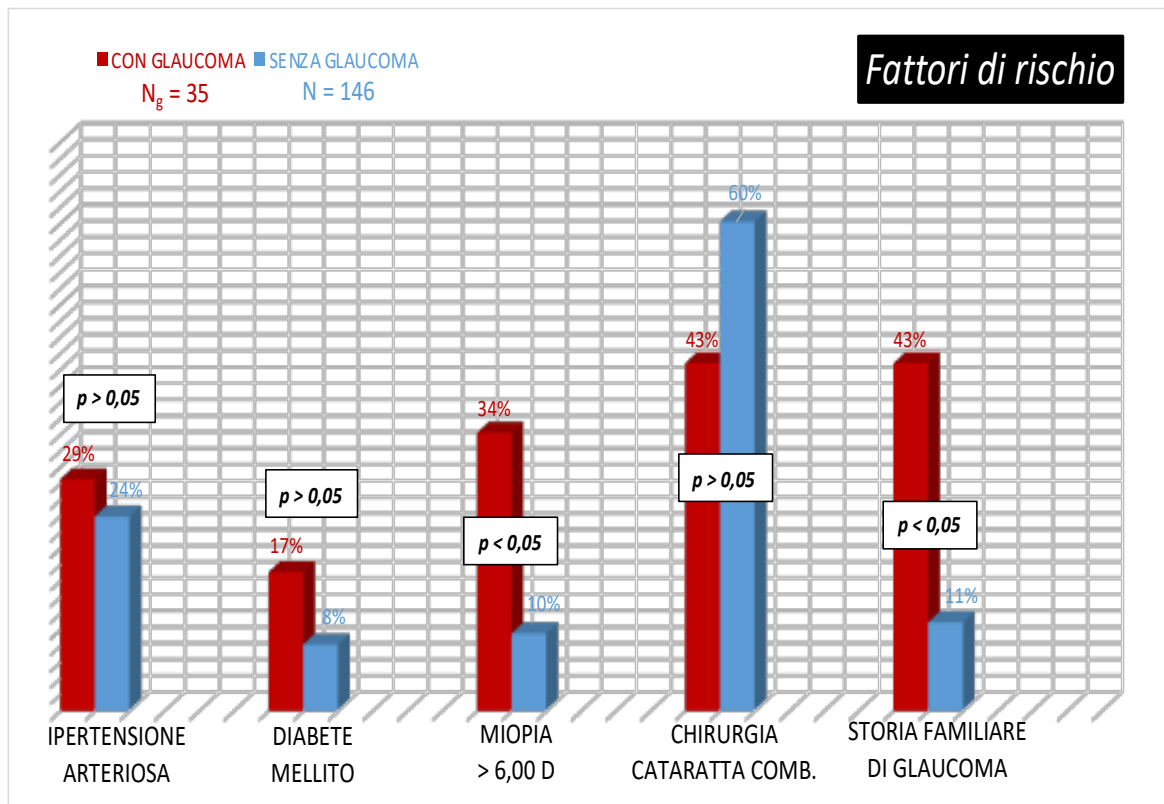


Grafico 2 Durata del tamponamento nei pazienti con e senza glaucoma

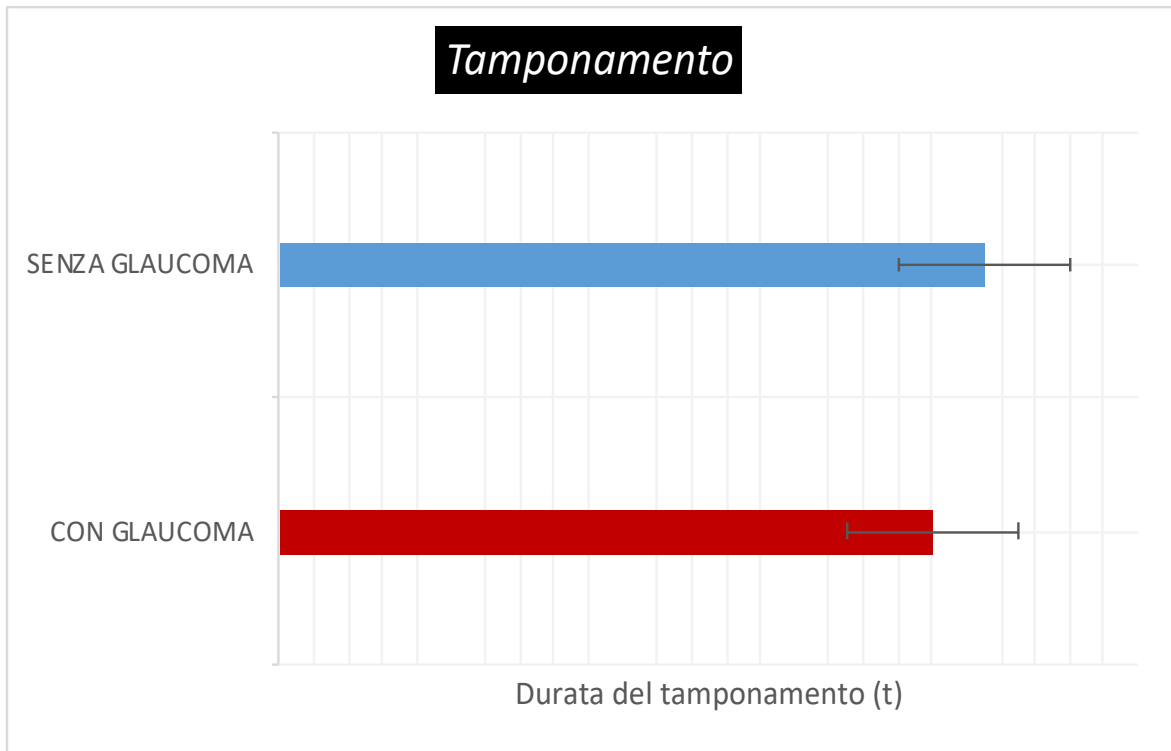


Grafico 3 Confronto nel numero di interventi chirurgici (S) nei pazienti con e senza glaucoma

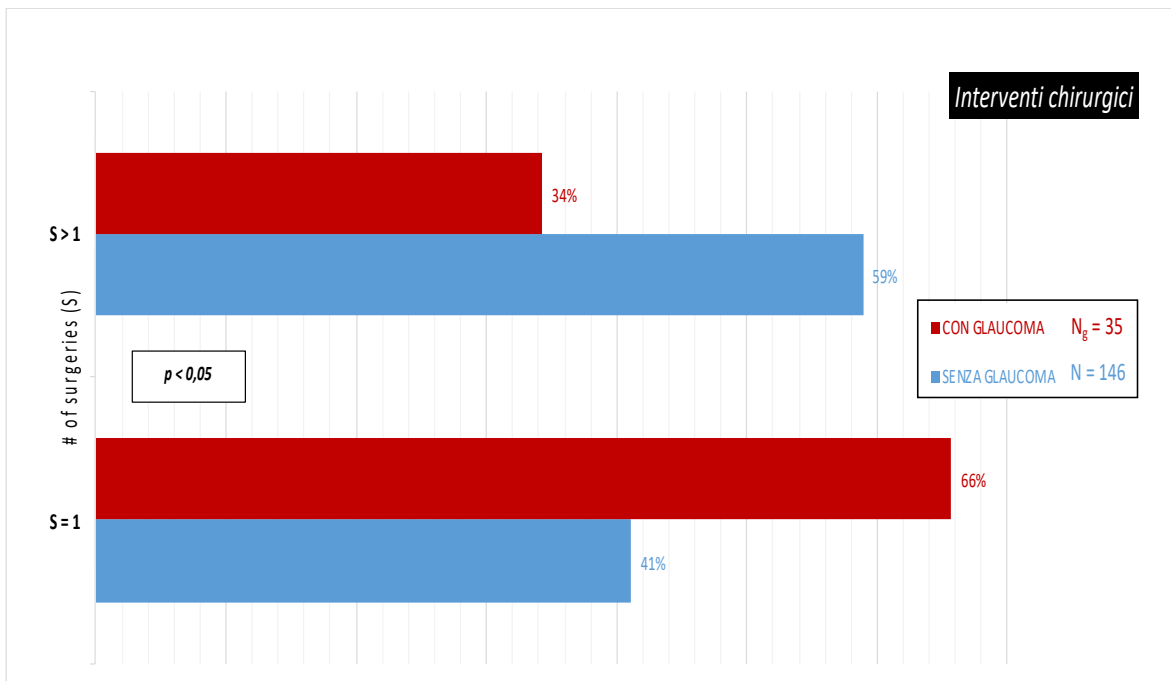


Grafico 4 Incidenza dell'elevazione della IOP lieve, moderata e severa

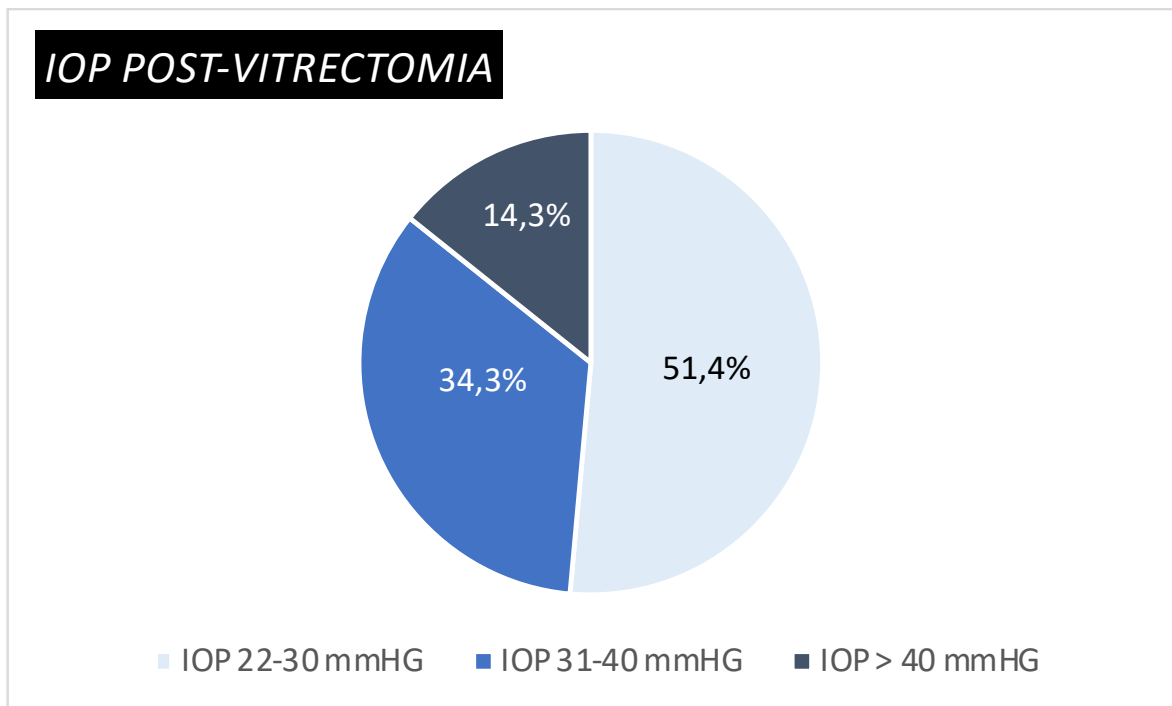
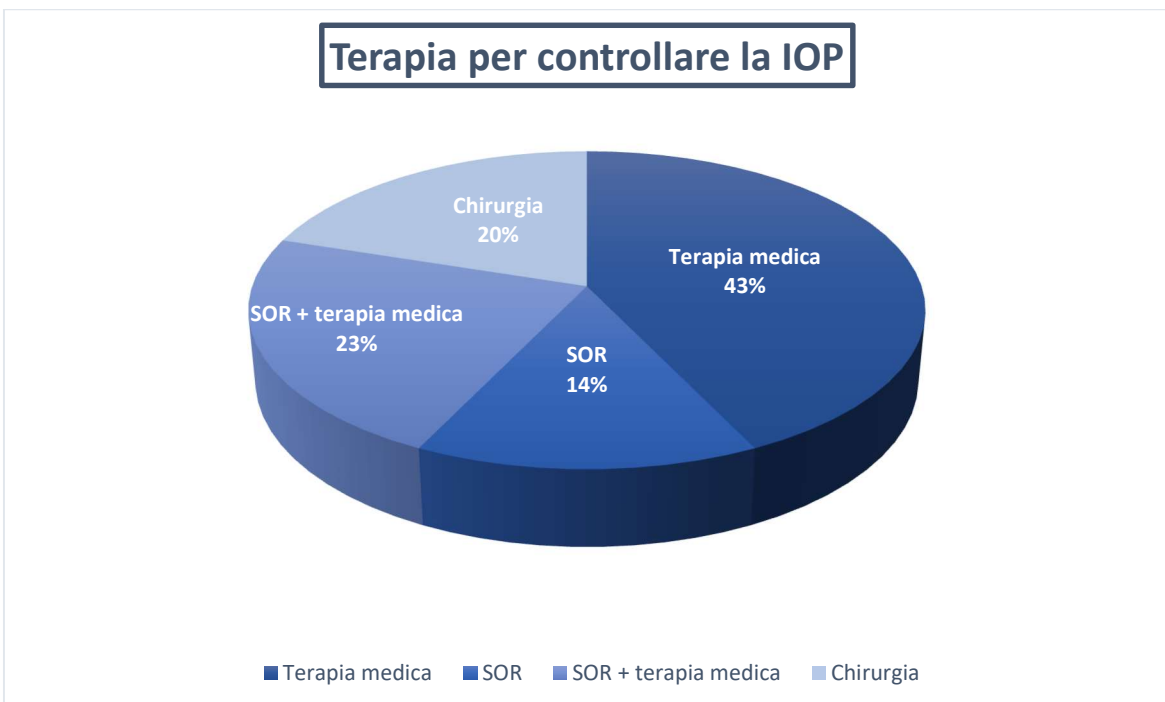


Grafico 5 Terapie utilizzate per controllare la IOP



BIBLIOGRAFIA

1. D. Kasner. Vitrectomy: a new approach to management of vitreous. *Highlights Ophthalmol* (1969).
2. Machemer R, Buettner H, Norton EW, Parel JM. Vitrectomy: A pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* (1971).
3. O'Malley C, Heintz RM Sr. Vitrectomy with an alternative instrument system. *Ann Ophthalmol* (1975).
4. Chen, J. C. Sutureless pars plana vitrectomy through self-sealing sclerotomies. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960* **114**, 1273–1275 (1996).
5. Fujii, G. Y. *et al.* A new 25-gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. *Ophthalmology* **109**, 1807–1812; discussion 1813 (2002).
6. Eckardt, C. Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Retina Phila. Pa* **25**, 208–211 (2005).
7. Gotzaridis, E. V. Sutureless Transconjunctival 20 Gauge pars plana Vitrectomy. *Semin. Ophthalmol.* **22**, 179–183 (2007).
8. Lafetá, A. P. & Claes, C. Twenty-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy trocar system. *Retina Phila. Pa* **27**, 1136–1141 (2007).
9. Oshima, Y., Wakabayashi, T., Sato, T., Ohji, M. & Tano, Y. A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery. *Ophthalmology* **117**, 93-102.e2 (2010).
10. Pollack, J. S. & Sabherwal, N. Small gauge vitrectomy: operative techniques. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **30**, 159–164 (2019).
11. Mangouritsas, G. *et al.* Glaucoma associated with the management of rhegmatogenous retinal detachment. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **7**, 727–734 (2013).
12. Morescalchi, F. *et al.* Heavy Silicone Oil and Intraocular Inflammation. *BioMed Research International* vol. 2014 e574825 <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/574825/> (2014).
13. Cibis, P. A., Becker, B., Okun, E. & Canaan, S. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960* **68**, 590–599 (1962).

14. Sullivan, P. M., Luff, A. J. & Aylward, G. W. Results of primary retinal reattachment surgery: a prospective audit. *Eye Lond. Engl.* **11** (Pt 6), 869–871 (1997).
15. Miller, J. B., Papakostas, T. D. & Vavvas, D. G. Complications of emulsified silicone oil after retinal detachment repair. *Semin. Ophthalmol.* **29**, 312–318 (2014).
16. Caporossi, T. *et al.* Densiron 68 heavy silicone oil in the management of inferior retinal detachment recurrence: analysis on functional and anatomical outcomes and complications. *Int. J. Ophthalmol.* **12**, 615–620 (2019).
17. Russo, A. *et al.* Heavy and standard silicone oil: intraocular inflammation. *Int. Ophthalmol.* **38**, 855–867 (2018).
18. Osterholz, J. *et al.* [Retinal damage by perfluorocarbon liquids - a question of specific gravity? Intraocular pressure peaks and shearing forces]. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* **226**, 38–47 (2009).
19. Zeana, D., Becker, J., Kuckelkorn, R. & Kirchhof, B. Perfluorohexyloctane as a long-term vitreous tamponade in the experimental animal. Experimental perfluorohexyloctane substitution. *Int. Ophthalmol.* **23**, 17–24 (1999).
20. Kirchhof, B. *et al.* Use of perfluorohexyloctane as a long-term internal tamponade agent in complicated retinal detachment surgery. *Am. J. Ophthalmol.* **133**, 95–101 (2002).
21. Wetterqvist, C. *et al.* Tamponade efficiency of perfluorohexyloctane and silicone oil solutions in a model eye chamber. *Br. J. Ophthalmol.* **88**, 692–696 (2004).
22. Cazabon, S., Hillier, R. J. & Wong, D. Heavy silicone oil: a ‘novel’ intraocular tamponade agent. *Optom. Vis. Sci. Off. Publ. Am. Acad. Optom.* **88**, 772–775 (2011).
23. Jousseaume, A. M. *et al.* Heavy silicone oil versus standard silicone oil as vitreous tamponade in inferior PVR (HSO Study): design issues and implications. *Acta Ophthalmol. Scand.* **85**, 623–630 (2007).
24. Wong, D. *et al.* A pilot study on the use of a perfluorohexyloctane/silicone oil solution as a heavier than water internal tamponade agent. *Br. J. Ophthalmol.* **89**, 662–665 (2005).
25. Wickham, L., Tranos, P., Hiscott, P. & Charteris, D. The use of silicone oil-RMN3 (Oxane HD) as heavier-than-water internal tamponade in complicated

- inferior retinal detachment surgery. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* **248**, 1225–1231 (2010).
26. Theelen, T., Tilanus, M. A. D. & Klevering, B. J. Intraocular inflammation following endotamponade with high-density silicone oil. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* **242**, 617–620 (2004).
 27. Romano, M. R. *et al.* Removal of Densiron-68 with a 23-gauge transconjunctival vitrectomy system. *Eye Lond. Engl.* **23**, 715–717 (2009).
 28. Auriol, S., Pagot-Mathis, V., Mahieu, L., Lemoine, C. & Mathis, A. Efficacy and safety of heavy silicone oil Densiron 68 in the treatment of complicated retinal detachment with large inferior retinectomy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* **246**, 1383–1389 (2008).
 29. Mackiewicz, J. *et al.* In vivo retinal tolerance of various heavy silicone oils. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **48**, 1873–1883 (2007).
 30. Wickham, L., Asaria, R. H., Alexander, R., Luthert, P. & Charteris, D. G. Immunopathology of intraocular silicone oil: enucleated eyes. *Br. J. Ophthalmol.* **91**, 253–257 (2007).
 31. Duan, A., She, H. & Qi, Y. Complications after heavy silicone oil tamponade in complicated retinal detachment. *Retina Phila. Pa* **31**, 547–552 (2011).
 32. Soliman, W., Sharaf, M., Abdelazeem, K., El-Gamal, D. & Nafady, A. Ultrastructural effects of silicone oil on the clear crystalline lens of the human eye: *Eur. J. Ophthalmol.* (2018) doi:10.1177/1120672118757433.
 33. Foulks, G. N., Hatchell, D. L., Proia, A. D. & Klintworth, G. K. Histopathology of silicone oil keratopathy in humans. *Cornea* **10**, 29–37 (1991).
 34. Zoric Geber, M., Bencic, G., Vatauvuk, Z., Ivekovic, R. & Friberg, T. R. Retinal nerve fibre layer thickness measurements after successful retinal detachment repair with silicone oil endotamponade. *Br. J. Ophthalmol.* **99**, 853–858 (2015).
 35. Biswas, J., Verma, A., Davda, M. D., Ahuja, S. & Pushparaj, V. Intraocular tissue migration of silicone oil after silicone oil tamponade: a histopathological study of enucleated silicone oil-filled eyes. *Indian J. Ophthalmol.* **56**, 425–428 (2008).
 36. Mathis, S. *et al.* Intraventricular Silicone Oil: A Case Report. *Medicine (Baltimore)* **95**, e2359 (2016).

37. Grzybowski, A., Pieczynski, J. & Ascaso, F. J. Neuronal complications of intravitreal silicone oil: an updated review. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **92**, 201–204 (2014).
38. Zhong, H., Bianchi, C. M., Patel, S. J., Wolfe, A. R. & Visvikis, G. A. Intracranial migration of intraocular silicone oil following repetitive head trauma. *Radiol. Case Rep.* **14**, 1163–1166 (2019).
39. Carneiro, F. & Vaz, N. D. Prone CT for diagnosis of silicone oil intraventricular migration after intraocular tamponade. *Radiol. Case Rep.* **14**, 864–867 (2019).
40. Zhang, J. *et al.* Silicone oil-induced ocular hypertension and glaucomatous neurodegeneration in mouse. *eLife* **8**, (2019).
41. Zhang, J. & Hu, Y. Comparing silicone oil-induced ocular hypertension with other inducible glaucoma models in mice. *Neural Regen. Res.* **15**, 1652–1653 (2020).
42. Tham, Y.-C. *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* **121**, 2081–2090 (2014).
43. Romano, V., Cruciani, M., Semeraro, F., Costagliola, C. & Romano, M. R. Development of ocular hypertension secondary to tamponade with light versus heavy silicone oil: A systematic review. *Indian J. Ophthalmol.* **63**, 227–232 (2015).
44. Ando, F. Intraocular hypertension resulting from pupillary block by silicone oil. *Am. J. Ophthalmol.* **99**, 87–88 (1985).
45. Yusuf, I. H., Fung, T. H. M., Salmon, J. F. & Patel, C. K. Silicone oil pupil block glaucoma in a pseudophakic eye. *BMJ Case Rep.* **2014**, (2014).
46. Jackson, T. L. *et al.* Pupil block glaucoma in phakic and pseudophakic patients after vitrectomy with silicone oil injection. *Am. J. Ophthalmol.* **132**, 414–416 (2001).
47. Vela, J. I., Crespí, J., Díaz-Cascajosa, J. & Buil, J. A. Pupillary block glaucoma in phakic eyes using 5000 centistoke silicone oil. *Retin. Cases Brief Rep.* **3**, 96–98 (2009).
48. Pavlidis, M., Scharioth, G., de Ortúeta, D. & Baatz, H. Iridolenticular block in heavy silicone oil tamponade. *Retina Phila. Pa* **30**, 516–520 (2010).
49. Merriman, M. B., Vote, B. & McGeorge, A. Silicone oil pupil-block acute angle-closure glaucoma: optimal laser position. *Retina Phila. Pa* **23**, 407–409 (2003).

50. Cibis, P. A. Recent methods in the surgical treatment of retinal detachment: intravitreal procedures. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* **85**, 111–127 (1965).
51. Framme, C., Klotz, S., Wolf-Schnurrbusch, U. E. K., Wiedemann, P. & Wolf, S. Intraocular pressure changes following 20G pars-plana vitrectomy. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **90**, 744–749 (2012).
52. Jabbour, E. *et al.* Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension following Pars Plana Vitrectomy and Silicone Oil Injection. *Ophthalmol. J. Int. Ophthalmol. Int. J. Ophthalmol. Z. Augenheilkd.* **240**, 129–134 (2018).
53. Fang, Y., Long, Q., Wang, X., Jiang, R. & Sun, X. Intraocular pressure 1 year after vitrectomy in eyes without a history of glaucoma or ocular hypertension. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **11**, 2091–2097 (2017).
54. Marti, M. *et al.* INCREASED INTRAOCULAR PRESSURE IS A RISK FACTOR FOR UNEXPLAINED VISUAL LOSS DURING SILICONE OIL ENDOTAMPONADE. *Retina Phila. Pa* **37**, 2334–2340 (2017).
55. Al-Jazzaf, A. M., Netland, P. A. & Charles, S. Incidence and management of elevated intraocular pressure after silicone oil injection. *J. Glaucoma* **14**, 40–46 (2005).
56. de Corral, L. R., Cohen, S. B. & Peyman, G. A. Effect of intravitreal silicone oil on intraocular pressure. *Ophthalmic Surg.* **18**, 446–449 (1987).
57. Henderer, J. D. *et al.* Elevated intraocular pressure and hypotony following silicone oil retinal tamponade for complex retinal detachment: incidence and risk factors. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960* **117**, 189–195 (1999).
58. Koreen, L. *et al.* Incidence of, risk factors for, and combined mechanism of late-onset open-angle glaucoma after vitrectomy. *Retina Phila. Pa* **32**, 160–167 (2012).
59. Luk, F. O. J., Kwok, A. K. H., Lai, T. Y. Y. & Lam, D. S. C. Presence of crystalline lens as a protective factor for the late development of open angle glaucoma after vitrectomy. *Retina Phila. Pa* **29**, 218–224 (2009).
60. Honavar, S. G. *et al.* Glaucoma after pars plana vitrectomy and silicone oil injection for complicated retinal detachments. *Ophthalmology* **106**, 169–176; discussion 177 (1999).
61. Barr, C. C. *et al.* Postoperative intraocular pressure abnormalities in the Silicone Study. Silicone Study Report 4. *Ophthalmology* **100**, 1629–1635 (1993).

62. Avitabile, T., Bonfiglio, V., Cicero, A., Torrisi, B. & Reibaldi, A. Correlation between quantity of silicone oil emulsified in the anterior chamber and high pressure in vitrectomized eyes. *Retina Phila. Pa* **22**, 443–448 (2002).
63. Chan, C. & Okun, E. The question of ocular tolerance to intravitreal liquid silicone. A long-term analysis. *Ophthalmology* **93**, 651–660 (1986).
64. Leaver, P. K., Grey, R. H. & Garner, A. Silicone oil injection in the treatment of massive preretinal retraction. II. Late complications in 93 eyes. *Br. J. Ophthalmol.* **63**, 361–367 (1979).
65. Jonas, J. B., Knorr, H. L., Rank, R. M. & Budde, W. M. Intraocular pressure and silicone oil endotamponade. *J. Glaucoma* **10**, 102–108 (2001).
66. Moisseiev, J., Barak, A., Manaim, T. & Treister, G. Removal of silicone oil in the management of glaucoma in eyes with emulsified silicone. *Retina Phila. Pa* **13**, 290–295 (1993).
67. Güngel, H., Menceoğlu, Y., Yildiz, B. & Akbulut, O. Fourier transform infrared and 1h nuclear magnetic resonance spectroscopic findings of silicone oil removed from eyes and the relationship of emulsification with retinotomy and glaucoma. *Retina Phila. Pa* **25**, 332–338 (2005).
68. Winter, M., Winter, C. & Wiechens, B. Quantification of intraocular retained perfluorodecalin after macroscopic complete removal. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* **237**, 153–156 (1999).
69. Dresch, J. H. & Menz, D.-H. Interaction of different ocular endotamponades as a risk factor for silicone oil emulsification. *Retina Phila. Pa* **25**, 902–910 (2005).
70. Davis, J. L., Serfass, M. S., Lai, M. Y., Trask, D. K. & Azen, S. P. Silicone oil in repair of retinal detachments caused by necrotizing retinitis in HIV infection. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960* **113**, 1401–1409 (1995).
71. Stinson, W. G. & Small, K. W. Glaucoma after surgery on the retina and vitreous. *Semin. Ophthalmol.* **9**, 258–265 (1994).
72. Romano, M. R. *et al.* Intraocular pressure changes following the use of silicone oil or Densiron 68 as endotamponade in pars plana vitrectomy. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **4**, 1391–1396 (2010).
73. Petersen, J. & Ritzau-Tondrow, U. [Chronic glaucoma following silicone oil implantation: a comparison of 2 oils of differing viscosity]. *Fortschritte Ophthalmol. Z. Dtsch. Ophthalmol. Ges.* **85**, 632–634 (1988).

74. Semeraro, F. *et al.* Comparative assessment of intraocular inflammation following standard or heavy silicone oil tamponade: a prospective study. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **97**, e97–e102 (2019).
75. Liu, Z., Fu, G. & Liu, A. The relationship between inflammatory mediator expression in the aqueous humor and secondary glaucoma incidence after silicone oil tamponade. *Exp. Ther. Med.* **14**, 5833–5836 (2017).
76. Semeraro, F. *et al.* Efficacy and vitreous levels of topical NSAIDs. *Expert Opin. Drug Deliv.* **12**, 1767–1782 (2015).
77. Razeghinejad, M. R. & Katz, L. J. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res.* **47**, 66–80 (2012).
78. Chang, S. LXII Edward Jackson lecture: open angle glaucoma after vitrectomy. *Am. J. Ophthalmol.* **141**, 1033–1043 (2006).
79. Siegfried, C. J. *et al.* Effects of Vitrectomy and Lensectomy on Older Rhesus Macaques: Oxygen Distribution, Antioxidant Status, and Aqueous Humor Dynamics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **58**, 4003–4014 (2017).
80. Kars, M. E., Toklu, Y., Yorgun, M. A., Neşelioğlu, S. & Eren, F. Electrolyte, Nitric Oxide and Oxidative Stress Levels of Aqueous Humor in Patients with Retinal Detachment and Silicone Oil Tamponade. *Curr. Eye Res.* **0**, 1–8 (2020).
81. Zhang, J. *et al.* A Reversible Silicon Oil-Induced Ocular Hypertension Model in Mice. *J. Vis. Exp. JoVE* (2019) doi:10.3791/60409.
82. Hopen, M. L., Patel, S. & Gallardo, M. J. Cypass Supraciliary Stent in Eye With Chronic Angle Closure and Postvitrectomy With Silicone Oil. *J. Glaucoma* **27**, e151–e153 (2018).
83. Kornmann, H. L. & Gedde, S. J. Glaucoma management after vitreoretinal surgeries. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **27**, 125–131 (2016).
84. Fang, Y., Ku, H., Gan, D., Jiang, R. & Sun, X. Efficacy And Safety Of Travoprost Versus Timolol To Treat Early-Onset Ocular Hypertension Secondary To Vitrectomy: A Randomized Trial. *Drug Des. Devel. Ther.* **13**, 3453–3463 (2019).
85. Alkin, Z. *et al.* Selective laser trabeculoplasty for glaucoma secondary to emulsified silicone oil after pars plana vitrectomy: a pilot study. *BioMed Res. Int.* **2014**, 469163 (2014).

86. Zhang, M. *et al.* Clinical results of selective laser trabeculoplasty in silicone oil-induced secondary glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* **252**, 983–987 (2014).
87. Ghazi-Nouri, S. M. S., Vakalis, A. N., Bloom, P. A., Bunce, C. & Charteris, D. G. Long-term results of the management of silicone oil-induced raised intraocular pressure by diode laser cycloablation. *Eye Lond. Engl.* **19**, 765–769 (2005).
88. Han, S. K., Park, K. H., Kim, D. M. & Chang, B. L. Effect of diode laser trans-scleral cyclophotocoagulation in the management of glaucoma after intravitreal silicone oil injection for complicated retinal detachments. *Br. J. Ophthalmol.* **83**, 713–717 (1999).
89. Bloom, P. A. *et al.* ‘Cyclodiode’. Trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of advanced refractory glaucoma. *Ophthalmology* **104**, 1508–1519; discussion 1519-1520 (1997).
90. Sivagnanavel, V., Ortiz-Hurtado, A. & Williamson, T. H. Diode laser trans-scleral cyclophotocoagulation in the management of glaucoma in patients with long-term intravitreal silicone oil. *Eye Lond. Engl.* **19**, 253–257 (2005).
91. Albahlal, A., Alshamrani, A., Khandekar, R. & Malik, R. Outcome of Surgical Management of Glaucoma Following Complex Retinal Detachment Repair With Silicone Oil Tamponade: Drainage Implant Versus Cyclophotocoagulation. *J. Glaucoma* **29**, 198–204 (2020).
92. Budenz, D. L. *et al.* Surgical management of secondary glaucoma after pars plana vitrectomy and silicone oil injection for complex retinal detachment. *Ophthalmology* **108**, 1628–1632 (2001).
93. Nguyen, Q. H. *et al.* Incidence and management of glaucoma after intravitreal silicone oil injection for complicated retinal detachments. *Ophthalmology* **99**, 1520–1526 (1992).
94. Lin, X. F., Liang, L. Y., Lin, M. K. & Yuan, Z. H. Treatment of glaucoma secondary to silicone oil retention. *Retina Phila. Pa* **25**, 515–517 (2005).
95. Kumar, A., Dada, T., Singh, R. P. & Kedar, S. Diode laser trans-scleral cyclophotocoagulation for glaucoma following silicone oil removal. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* **29**, 220–224 (2001).
96. Singh, D., Chandra, A., Sihota, R., Kumar, S. & Gupta, V. Long-term success of mitomycin-augmented trabeculectomy for glaucoma after vitreoretinal surgery

- with silicone oil insertion: a prospective case series. *Retina Phila. Pa* **34**, 123–128 (2014).
97. Gupta, S. *et al.* Long-term outcomes of glaucoma drainage devices for glaucoma post-vitreoretinal surgery with silicone oil insertion: a prospective evaluation. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* **254**, 2449–2454 (2016).
 98. Miki, M., Ueki, M., Sugiyama, T., Kojima, S. & Ikeda, T. A case involving an Ahmed™ glaucoma valve transferred from the vitreous into the anterior chamber of the eye with a silicone oil tamponade for the treatment of neovascular glaucoma. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **7**, 449–453 (2013).
 99. Nazemi, P. P., Chong, L. P., Varma, R. & Burnstine, M. A. Migration of intraocular silicone oil into the subconjunctival space and orbit through an Ahmed glaucoma valve. *Am. J. Ophthalmol.* **132**, 929–931 (2001).
 100. Ishida, K., Ahmed, I. I. K. & Netland, P. A. Ahmed glaucoma valve surgical outcomes in eyes with and without silicone oil endotamponade. *J. Glaucoma* **18**, 325–330 (2009).
 101. Davo-Cabrera, J. M., Lanzagorta-Aresti, A. & Alcocer Yuste, P. A Novel Surgical Technique for Ahmed Valves in Refractory Glaucoma With Silicone Oil Endotamponade. *J. Glaucoma* **26**, e232–e235 (2017).
 102. Pakravan, M., Yazdani, S., Shahabi, C. & Yaseri, M. Superior versus inferior Ahmed glaucoma valve implantation. *Ophthalmology* **116**, 208–213 (2009).
 103. Cardascia, N., Cantatore, F., Ferreri, P., Sborgia, L. & Alessio, G. Ex-Press Mini-Implant in the Management of Ocular Hypertension Secondary to Silicone Oil Tamponed. *Med. Hypothesis Discov. Innov. Ophthalmol. J.* **5**, 10–14 (2016).
 104. Issa, R., Xia, T., Zarbin, M. A. & Bhagat, N. Silicone oil removal: post-operative complications. *Eye Lond. Engl.* **34**, 537–543 (2020).
 105. El-Saied, H. M. & Abdelhakim, M. A. S. E. DIFFERENT SURGICAL MODALITIES FOR MANAGEMENT OF PERSISTENT GLAUCOMA AFTER SILICONE OIL REMOVAL IN VITRECTOMIZED EYES: One Year Comparative Study. *Retina Phila. Pa* **37**, 1535–1543 (2017).
 106. Odrobina, D. & Laudańska-Olszewska, I. Analysis of the Time and Location of the Silicone Oil Emulsification by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography after Silicone Oil Tamponade. *BioMed Research International* vol. 2014 e372045 <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/372045/> (2014).

107. Budde, M., Cursiefen, C., Holbach, L. M. & Naumann, G. O. Silicone oil-associated optic nerve degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* **131**, 392–394 (2001).
108. Lai, W. W., Wong, D., Li, K. K. & Leow, P. Emulsification and inverted hypopyon formation of oxane HD in the anterior chamber. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* **246**, 1633–1635 (2008).