



**UNIVERSITÀ
DI SIENA**
1240

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE,
CHIRURGICHE E NEUROSCIENZE**

**CORSO DI LAUREA IN ORTOTTICA E ASSISTENZA
OFTALMOLOGICA**

**RESIDUO VISIVO IN PAZIENTI AFFETTI DA
RETINOBLASTOMA DOPO TRATTAMENTO
CONSERVATIVO E ASSOCIAZIONE DI STRABISMO
SENSORIALE**

Relatore

Prof.ssa Theodora Hadjistilianou

Tesi di Laurea

Matilde Barberi

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

*“quod sint velut in amore duces et furtivum oculorum jactus
promoveant”*

- In riferimento ai muscoli obliqui

[Powell T: Elementa opticae. London, F. Griswold, 1651 p 18]

INDICE

INTRODUZIONE	4
1. RETINOBLASTOMA	5
1.1 DESCRIZIONE.....	5
1.2 GENETICA e CLASSIFICAZIONE	6
1.3 DIAGNOSI	8
1.4 STADIAZIONE	11
2. TRATTAMENTO CONSERVATIVO.....	12
2.1 LASERTERAPIA TTT E ARGON LASER.....	12
2.2 CRIOTERAPIA	13
2.3 CHEMIOTERAPIA SISTEMICA	13
2.4 IA Chemioterapia intrarteriosa.....	14
2.5 IVT Chemioterapia intravitreale	14
3. QUADRO ORTOTTICO	16
3.1 STRABISMO SENSORIALE.....	16
3.2 AMBLIOPIA.....	17
4. CASI CLINICI	19
CASO 1	19
CASO 2	21
CASO 3.....	23
CASO 4.....	25
CASO 5.....	27
CASO 6.....	30
CASO 7.....	33
CASO 8.....	35
CASO 9.....	37
CASO 10.....	40
CASO 11.....	42

CASO 12.....	44
5. RISULTATI E CONCLUSIONI.....	46
Tabella 1 - incidenza mono/bilaterale.....	46
Tabella 2 - età media alla diagnosi mono/bilaterale.....	46
Tabella 3 e Tabella 4 - occhio peggiore mono/bilaterale.....	47
Tabella 5 - incidenza strabismo manifesto o latente	48
Tabella 6 - incidenza eso/exo tropia	48
Tabella 7 - incidenza eso/exoforia-tropia	48
Tabella 8 - sintomi più comuni riscontrati	49
Tabella 9 - incidenza leucocoria	49
Tabella 10 - incidenza strabismo	49
Tabella 11 - sintomi meno comuni.....	50
Tabella 12 - natura della diagnosi	50
Tabella 13 - residuo visivo pz presi in oggetto	51
BIBLIOGRAFIA	54
- <i>Chemioterapy for Retinoblastoma: impact of intravitreal chemioterapy.</i>	54
- <i>Clinical Ophtalmic Onocology, 2007.</i>	54
- <i>Glaucoma secondary to intraocular tumors: mechanism and management.</i>	54
- <i>https://www.ospedalebambinogesu.it/retinoblastoma-80325/</i>	54
- <i>https://www.aieop.org/web/famiglie/schede-malattia/retinoblastoma/</i>	54
- <i>Modern treatment of Retinoblastoma: a 2020 review.</i>	54
- <i>Nonsurgical option available for long-standing or sensory strabismus in adults.</i>	54
- <i>Retinoblastoma.2000</i>	55
- <i>Retinoblastoma.2022</i>	55
- <i>Retinoblatoma, the visible CNS tumor: a review.</i>	55
- <i>Strabismus in Retinoblastoma survivors with long-term follow-up.</i>	55
- <i>The incidence of Trilateral Retinoblastoma: A Systematic review and meta-analysis.</i> ..	55
RINGRAZIAMENTI	57

INTRODUZIONE

Scopo del nostro studio clinico è il residuo visivo in pazienti affetti da Retinoblastoma, mono o bilaterale, dopo esser stati sottoposti a trattamento conservativo con associazione di strabismo sensoriale.

Viene fatta innanzitutto una descrizione del Retinoblastoma e della sua storia. Di fondamentale importanza, si affronta il capitolo riguardante la genetica e la stadiazione poiché in base a quella che è la natura e la classificazione del retinoblastoma cambia l'approccio clinico e i trattamenti da fare.

Vengono descritti tutti quelli che sono i trattamenti conservativi che vengono eseguiti nell'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese. Sono spiegati la laserterapia TTT e Argon, crioterapia, chemioterapia sistemica, chemioterapia intrarteriosa, chemioterapia intravitreale.

Incentrandosi maggiormente sull'ambito ortottico, viene descritto lo strabismo sensoriale da Retinoblastoma, quindi la deviazione degli assi visivi in seguito alla presenza della massa tumorale sul fondo retinico, e tutte le sue caratteristiche.

L'obiettivo della tesi è sottolineare come negli ultimi anni si sia notevolmente ridotta la percentuale delle enucleazioni con conseguente aumento delle percentuali degli occhi salvati che attualmente raggiungono, negli stadi precoci il 90 %, mentre in casi più avanzati il 70%. E quindi studiare quello che è il tipo di strabismo sensoriale che si va a instaurare in seguito alla presenza di cicatrici singole o multiple, quale residuo del trattamento conservativo del tumore stesso.

Successivamente vengono esposti i casi clinici dei 12 pz presi in oggetto nello studio e mostrati i risultati ottenuti dai dati raccolti dal mese di Febbraio al mese di Settembre, durante la frequentazione del terzo anno di tirocinio presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese.

1. RETINOBLASTOMA

1.1 DESCRIZIONE

Il Retinoblastoma è il tumore oculare più frequente in età pediatrica e rappresenta il 3% dei casi di tutti i tumori infantili. A coniare il termine Retinoblastoma è stato Verhoeff nel 1926; in precedenza tale tumore prendeva, erroneamente, il nome di glioma, glioblastoma, retinocitoma; ma siamo arrivati a capire che le cellule tumorali del Retinoblastoma siano dei precursori delle cellule retiniche, perciò è corretto definirlo Retino-blastoma (neoplasia delle cellule retiniche).

Istologicamente è un tumore a piccole cellule rotonde, definite retinoblasti, derivanti dalle cellule precursori dei fotorecettori retinici. Le cellule sono composte principalmente da grandi nuclei basofili con poco citoplasma. È una tipologia di tumore altamente proliferativo, con alta attività mitotica e necrotica. Le sue cellule vengono differenziate in rosette di Flexner-Wintersteiner e di Homer Wright (patognomoniche del retinoblastoma), e presentano un lume vuoto circondato da cellule colonnari.

Ha incidenza diversa nelle varie regioni geografiche, in generale si tratta di 1 caso ogni 18.000-20.000 nati, con una media italiana di 30 nuovi casi ogni anno. La diagnosi viene fatta entro il primo anno di età in caso di malattia bilaterale ed entro i 3 anni di età in caso di malattia unilaterale. Statistica molto significativa è che oltre il 95% dei bambini guarisce dal retinoblastoma. Più precoce è la diagnosi e meno avanzato sarà lo stadio della malattia, anche se non sono rari casi di bambini che alla nascita presentavano addirittura un buftalmo quindi un retinoblastoma di stadio E. Un Retinoblastoma unilaterale, se scoperto nei primi mesi di vita, ha possibilità di bilateralizzarsi entro 12 mesi.

All'esame oftalmoscopico il Retinoblastoma appare come una massa biancastra (unica o multipla), a livello retinico. Possono verificarsi disseminazioni nel corpo vitreo e sottoretiniche (seeding vitreale e sotto retinico) e in fasi molto avanzate, si ha infiltrazione della coroide, della sclera e del nervo ottico con possibilità di metastasi a linfonodi, encefalo, ossa e parenchima epatico. Qualora ci fosse infiltrazione nel nervo ottico, il tumore diffonde lungo le meningi e il liquido cefalo rachidiano.

1.2 GENETICA e CLASSIFICAZIONE

Negli anni '90 è stato scoperto che il gene responsabile del retinoblastoma è il gene oncosoppressore RB1 situato nel braccio lungo del cromosoma 13 nel locus 14 (13q14) la cui mutazione, in entrambe le copie geniche, determina la formazione del tumore.

Si tratta dello stesso gene del Retinoma (forma benigna del Retinoblastoma), Osteosarcoma e del Pineoblastoma, detto anche Retinoblastoma trilaterale, ovvero un RTB bilaterale con presenza di neoplasia cerebrale nella regione pineale.

La prima grande classificazione si ha a seconda che il tumore interessi un solo occhio, parlando di monolaterale, con incidenza del 60%, oppure entrambi gli occhi, parlando così di bilaterale, con incidenza del 40%.

Solo il 5% dei casi di retinoblastoma ha una storia familiare.

In presenza di un RTB bilaterale ci sono dal 5% al 15% di possibilità che si sviluppi la forma trilaterale. Il 50% dei trilaterali viene diagnosticato al momento della diagnosi del retinoblastoma attraverso neuroimaging. L'incidenza del RTB trilaterale in forme ereditarie è del 3.5% dei casi.

Il Retinoblastoma può avere una doppia natura

- 15% ereditario, mutazione presente in tutte le cellule dell'organismo, si tratta di forme ereditarie e la malattia può interessare entrambi i globi oculari
- 85% sporadico, mutazione presente soltanto a livello delle cellule retiniche, si tratta di tumori sporadici che interessano soltanto un globo oculare

- Retinoblastoma ereditario

È presente una mutazione in uno degli alleli del gene RB1 in tutte le cellule del corpo. Quando il secondo allele ha una mutazione a seguito di qualche evento mutageno, porta alla trasformazione maligna delle cellule. Data la presenza di mutazione in tutte le cellule, una grande percentuale di pazienti sviluppa un retinoblastoma bilaterale e multifocale, ovvero con più focolai presenti. Il retinoblastoma ereditario è ereditato con modalità autosomica dominante (ricorrenza del 50%) e penetranza incompleta pari al 90%, ovvero esiste un 10% di pazienti che nonostante siano portatori della mutazione non sviluppano il tumore.

- Retinoblastoma non ereditario

Sono per quasi la totalità (90%) unilaterali e non vengono trasmessi. Non vi è alcun rischio di tumori non oculari in questi pazienti. Nel caso di retinoblastoma unilaterale senza storia familiare positiva, si tratta di mutazione ex novo ed il rischio che si presenti in fratelli e figli del paziente è dell'1%.

Durante la visita in narcosi al paziente viene fatto un prelievo di sangue che verrà poi analizzato nel reparto di genetica per l'indagine di eventuali mutazioni e per effettuare ricerche attraverso la Liquid Biopsy.

Il tumore può avere due differenti sviluppi

- Exofitico, cresce al di sotto del profilo retinico. Con la sua estrema velocità di crescita determina il distacco di retina totale
- Endofitico, cresce verso il vitreo occupandone tutta la cavità

Nel caso di un RTB bilaterale il bambino è portatore della mutazione. Difatti è sempre bene andare ad indagare e fare esami genetici. Nel quadro più riconducibile abbiamo che uno dei due genitori, oppure i nonni siano affetti anche loro da Retinoma o Retinoblastoma. Altrimenti dobbiamo indagare se in famiglia sia presente un osteosarcoma poiché entrambi i tumori sono legati al cromosoma 13. In questo caso l'esame genetico è di fondamentale importanza, poiché attesterà che in famiglia è presente

un tumore “gemello” e di conseguenza nelle cure i medici eviteranno, quanto possibile, la radioterapia poiché vista la predisposizione genetica il paziente andrebbe a sviluppare con molta probabilità sarcomi ossei nel campo dell’irradiazione.

I bambini noti per avere una variante patogena della linea germinale RB1 (H1) vengono sottoposti a visita oculistica in anestesia ogni tre o quattro settimane fino all’età di sei mesi e ogni due mesi fino all’età di 18 mesi.

Pazienti con Retinomi vengono visitati ogni mese fino all’età di 3 anni, poiché possono evolvere nella forma maligna. In media c’è possibilità di trasformazione fino ai 3 anni, ma sono riportati in letteratura rarissimi casi di trasformazione fino alla quarta decade di vita.

1.3 DIAGNOSI

I segni caratteristici che fanno venire il sospetto o che, allo stesso tempo, permettono di fare D/D con altre patologie sono:

- **LEUCOCORIA:** si tratta del sintomo classico che spinge genitori e pediatri a sottoporre il bambino ad una repentina visita oculistica. Si tratta dell’anomalo riflesso bianco del fondo oculare dove ad essere riflesso non è il profilo retinico, che normalmente apparirebbe rosso, ma bensì la massa tumorale bianca; questo fenomeno è presente nel 50%-70% dei casi. Qualora il tumore fosse periferico, si individua meglio quando il bambino ha lo sguardo diretto lateralmente, se invece la massa è a livello maculare vedremo molto bene il riflesso bianco anche in posizione primaria. In casi eclatanti basta anche un minimo fascio luminoso per evocare il riflesso bianco. Per fare una sorta di screening autonomo, è di fondamentale importanza guardare le foto scattate con il flash al bambino, anche prima dei sei mesi, così da notare subito se è presente il normale riflesso rosso o il riflesso anomalo madreperlato.
- **STRABISMO SENSORIALE:** è il secondo segno caratteristico per percentuale, si tratta del disallineamento degli assi visivi dovuto al fatto che la massa tumorale è localizzata a livello della macula e di conseguenza l’occhio non riesce a prendere

fissazione. Prevalentemente troviamo una exodeviazione (circa 70%), ma è possibile riscontrare anche esodeviazione

- **ETEROCROMIA:** è la differente colorazione iridea dovuta a vecchi sanguinamenti dove l'emoglobina accumulata determina il cambiamento del colore dell'iride.
- **RUBEOSIS IRIDEA:** si tratta di una neo-vascolarizzazione del tessuto irideo causata da una grande ischemia retinica provocata dalla crescita del tumore.
- **GLAUCOMA VASCOLARE SECONDARIO:** dovuto alla massa che invade l'angolo irido corneale andandolo ad occludere e impedendo così il deflusso dell'umor acqueo. Di conseguenza avremo un innalzamento di pressione intraoculare e quindi un danno sul nervo ottico. Il trattamento del tumore può far risolvere il glaucoma secondario. Successivamente si presenterà il BUFTALMO, l'ingrossamento del bulbo oculare dovuto ad un accumulo di liquidi che ne impediscono il normale sviluppo
- **NISTAGMO:** si tratta di un'oscillazione ritmica e involontaria degli occhi. Si sviluppa in tutti i bambini che hanno perdita di visione centrale bilaterale entro i primi due anni di vita, difatti è presente in tutti i retinoblastomi bilaterali maculari. Può essere rotatorio, oscillatorio e orizzontale, ma solitamente con assenza di fissazione riscontriamo un nistagmo orizzontale

Altri segni atipici che possiamo riscontrare in camera anteriore, qualora ci fossero disseminazioni, guardando il pz alla lampada a fessura sono

- Noduli
- Fiocchi
- Flocculi galleggianti

Si tratta in tutti i casi di disgregazioni tumorali che si sono riversate in camera anteriore, che fanno parte delle Masquerade Syndrome (sindrome tipica del Retinoblastoma infiltrante diffuso, che rappresenta una variante estremamente rara – circa il 5% di tutti i RTB)

La diagnosi di retinoblastoma è una diagnosi clinica che viene eseguita mediante valutazione del fondo oculare in anestesia generale con una macchina fotografica digitale con archivio di immagini RETCAM che consente di realizzare fotografie ad alta risoluzione. Questa permette di evidenziare focolai al polo posteriore e media periferia e grazie all'indentazione sclerale si possono evidenziare anche piccoli focolai fino all'ora serrata. Per valutare le dimensioni del tumore si utilizza anche gli ultrasuoni, andando così a documentare eventuali calcificazioni. A completamento diagnostico, viene eseguita una prima RMN encefalo-orbite con mezzo di contrasto per escludere l'eventuale interessamento delle altre strutture quali orbita, nervo ottico, SNC. Nel caso in cui si abbia una lesione intraoculare, limitata alle strutture del globo oculare, non sono necessari ulteriori accertamenti a completamento della stadiazione. In caso contrario dobbiamo andare a controllare i principali siti metastatici che sono SNC, midollo osseo, ossa e parenchima epatico; per far ciò sono necessarie ulteriori RM specifiche.

Un oct hand handled, in casi selezionati, può essere utile per un ulteriore valutazione di focolai minuscoli o riprese di malattie.

È possibile fare diagnosi di RTB estremamente precoce grazie alla ecografia morfologica, che viene eseguita al 7 mese di gravidanza; in tutti i casi dove ci sia una familiarità accertata (uno dei due genitori o nonni affetti)

1.4 STADIAZIONE

I tumori intraoculari sono classificati secondo la classificazione di Murphree del 2005. Si ha la classificazione in gruppo A, B, C, D, E a seconda delle dimensioni della lesione, interessamento macula e disco ottico, presenza disseminazione di malattia nel corpo vitreo e spazio sotto retinico, interessamento segmento anteriore.

- A. uno o più focolai di dimensioni non superiori a 3mm di diametro in larghezza e altezza localizzati a 3mm o più dalla fovea e almeno 1,5mm dal disco ottico
- B. Non è presente disseminazione tumorale nel vitreo che non rientrano nel gruppo A
- C. Disseminazione vitreale e fluido sotto retinico che rientra nel raggio di 3mm dal focolaio tumorale
- D. Seeding vitreale diffuso con presenza nel vitreo di masse tumorali avascolari. A livello sottoretinico la disseminazione consiste in placche avascolari o estese masse sotto retiniche
- E. Include tutte le caratteristiche citate negli altri gruppi, con evoluzione più grave che può esser causata da glaucoma neovascolare, emorragia intraoculare, coinvolgimento di camera anteriore e cristallino, retinoblastoma di forma infiltrante diffusa. Tutti aspetti che hanno compromesso in maniera significativa l'integrità dell'occhio

2. TRATTAMENTO CONSERVATIVO

La ricerca è sempre in continua evoluzione e il trattamento varia a seconda dei centri che se ne occupano seguendo comunque le linee guida che mirano a evitare, quanto possibile, l'enucleazione del globo oculare e risparmiare quanto più possibile l'acuità visiva. Attualmente le terapie utilizzate, quando ancora la lesione è intraoculare, presentano eccellenti risultati con tassi di sopravvivenza molto elevati, parliamo del 95% dei casi.

Nel Presidio Ospedaliero Senese vengono utilizzati i trattamenti di laserterapia, crioterapia, chemioterapia sistemica, chemioterapia intrarteriosa (IA), chemioterapia intravitreale (IVT).

2.1 LASERTERAPIA TTT E ARGON LASER

La laserterapia transpupillare prevede utilizzo di laser a diodi di 810 nm e può essere utilizzato in combinazione ad altri trattamenti. L'obiettivo è avere un tempo di utilizzo sufficiente al raggiungimento di un assorbimento grigio-bianco da parte del tumore. Solitamente per ottenere una cicatrice piatta o un tumore completamente calcificato sono necessarie dai 2 ai 6 trattamenti.

Viene utilizzato anche l'Argon Laserterapia a 532 nm, maggiormente come trattamento di consolidamento dopo chemioterapia sistemica. Non è utilizzabile se il paziente presenta un distacco di retina. Con tale tecnica si va ad ustionare la massa sul suo bordo periferico; inizialmente la potenza è impostata su 250-350 mW con durata di 0,3-0,5 secondi e pian piano si aumenta fin quando non si ha una reazione chiara. Dopodiché si procede sulla parte centrale più spessa; qua è possibile che lo sbiancamento non sia molto evidente. Il trattamento viene eseguito ogni 3-4 settimane. È possibile che si verifichi una recidiva sul bordo, dovuto al fatto che il consolidamento laser è insufficiente. Quando viene eseguita la laserterapia e subito dopo il paziente riceve la chemioterapia sistemica, le cellule tumorali muoiono poiché nel punto di trattamento si genera una temperatura superiore ai 70°C.

2.2 CRIOTERAPIA

Trattamento per piccoli tumori e focolai in sedi periferiche che prevede, tramite l'utilizzo di una sonda a livello sclerale, il triplice congelamento della massa tumorale, la quale si presenterà completamente avvolta da uno strato di ghiaccio con successivo scongelamento. Non viene utilizzata praticamente mai come unico trattamento, ma sempre in combinazione. Inoltre, viene utilizzata post IVT per andare a sterilizzare la sede di iniezione evitando disseminazioni di cellule tumorali. Viene utilizzata anche come potenziamento della chemioterapia sistemica o IVT nel trattamento di tumori periferici.

La crioterapia è applicabile in estrema periferia, mentre utilizziamo il laser nella media periferia.

2.3 CHEMIOTERAPIA SISTEMICA

Trattamento che consiste in una infusione mensile, solitamente di 3 agenti chemioterapici (VEC vincristina, etoposide e carboplatino), attraverso un catetere centrale o periferico per 6 cicli. Solitamente tale terapia viene consolidata con la combinazione di crioterapia o laser terapia.

La chemioterapia sistemica viene fatta a tutti quei pazienti con RTB bilaterale, mutazione germinale confermata, storia familiare di retinoblastoma o casi con sospetta invasione del nervo ottico o della coroide.

Viene utilizzato tale trattamento anche in quei pazienti che richiederebbero la IA ma ancora non hanno i requisiti per utilizzo del CVC poiché di peso inferiore a 7 kg o età inferiore ai 6 mesi. Si parla perciò di terapia “ponte”, utilizzata nel periodo di attesa all'idoneità alla IA.

Nel caso di RTB monolaterale ma con macula libera, si inizia con la chemioterapia sistemica e non con la IA poiché questa va a inficiare il trofismo maculare e quindi a ridurre l'acuità visiva.

Vari studi hanno dimostrato eccellenti risultati evitando l'enucleazione in quasi il 100% dei pazienti con stadiazione A, B e C, utilizzando la chemioterapia sistemica in combinazione a laserterapia e crioterapia.

2.4 IA Chemioterapia intrarteriosa

Trattamento mirato per retinoblastoma unilaterale intraoculare.

Consiste nella somministrazione di chemioterapici in maniera selettiva direttamente nell'arteria oftalmica, dove si arriva attraverso cateterismo dell'arteria femorale e in seguito della carotide interna di cui ramo è l'arteria oftalmica. Solitamente si tratta di 2-3 farmaci somministrati una volta al mese per 3 cicli. I farmaci sono Melphalan, Topotecan o Carboplatino.

Questa è la terapia primaria per il retinoblastoma unilaterale o come terapia secondaria per il RTB bilaterale recidivato o con parziale risposta dopo chemioterapia sistemica. Già dopo la prima IA, se il tumore risponde, abbiamo diminuzione della massa di circa il 70%.

2.5 IVT Chemioterapia intravitreale

Trattamento focale all'interno della camera vitrea attraverso iniezione di agenti chemioterapici (Melphalan o Topotecan, singoli o in combinazione). Viene effettuata in associazione a chemioterapia sistemica o IA. Bisogna effettuare l'iniezione selezionando un sito d'ingresso dove non ci sia seeding vitreale.

Dopo l'iniezione viene fatta subito una triplice crioterapia in modo tale da sterilizzare il passaggio dell'ago ed evitare dispersione di cellule tumorali. Dopodiché l'occhio viene oscillato delicatamente per 30 secondi così da ottenere una distribuzione omogenea in tutta la cavità vitrea dell'antitumorale.

Qualora le terapie utilizzate facessero effetto, sempre tramite l'utilizzo della RETCAM, possiamo evidenziare le regressioni del tumore. Queste possono essere di quattro tipi:

- I. Regressione calcifica di colore biancastro che somiglia a fiocchi di latte
- II. Regressione definita "Fish-Flesh" con aspetto traslucido
- III. È l'insieme di regressione di tipo I e tipo II, perciò calcifica e Fish-Flesh
- IV. Regressione piatta con aspetto atrofico e pigmentato. Generalmente rappresenta gli esiti del trattamento di laserterapia e crioterapia



Figura 1- Regressioni I, II, III, IV insieme

3. QUADRO ORTOTTICO

In questi pazienti, così come in tutti i bambini, è sempre opportuno eseguire una valutazione ortottica per andare a valutare quella che è la funzionalità sensoriale e motoria dei due occhi. Ciò che in questo studio siamo andati a valutare è stato lo strabismo sensoriale, misurato con i riflessi corneali senza eseguire Cover Test poiché la maggior parte dei pz in oggetto ha un visus molto basso che non permette di prendere fissazione e risulta perciò non eseguibile. Il test corretto per valutare i riflessi corneali, in tali condizioni di scarso visus, è Hirschberg dove si misura l'ampiezza dell'angolo di strabismo valutando la posizione del riflesso corneale sull'occhio deviato. Ove possibile (entrambi gli occhi hanno un visus tale da riuscire a mantenere la fissazione), si può utilizzare anche il metodo di misurazione Krimsky II, posizionando il prisma sull'occhio fissante. Il riflesso sulla cornea dell'occhio deviato viene centrato grazie alla Legge di Hering in seguito al movimento di rifissazione che l'occhio fissante esegue dopo che è stato anteposto il prisma. Inoltre, abbiamo valutato la presenza di eventuale ambliopia.

3.1 STRABISMO SENSORIALE

Lo strabismo è la condizione di disallineamento degli assi visivi dei due occhi. Esso può essere saltuario, parliamo così di foria scompensata o tropia intermittente, oppure costante, parliamo perciò di vera e propria tropia.

L'occhio deviato perde la propria capacità di collaborare sensorialmente con l'occhio fissante, ciò comporta perdita della VBS – Visione Binoculare Singola. L'occhio, se stabilmente deviato, perde progressivamente anche la propria capacità visiva diventando ambliopico, da riabilitare con benda.

In caso di retinoblastoma, lo strabismo viene determinato dalla presenza di focolai a livello retinico maculare o paramaculare che ne impediscono la fissazione. La deviazione prevalente è la Exo rispetto alla Eso 3:1. Inoltre, è possibile che una esotropia sensoriale in un bambino, crescendo, vada a sfociare in una exotropia (mai al contrario). Questo dovuto alla fisiologica divergenza che si evidenzia in età adulta in qualsiasi soggetto.

Lo strabismo, sia nel caso di exodeviazione che di esodeviazione, è la più comune conseguenza di un trattamento conservativo del retinoblastoma e lo ritroviamo nel circa 70% dei pazienti.

La correzione di tale strabismo, dove il paziente sopprimerà l'occhio stabilmente deviato e non avrà VBS, è puramente estetica e non funzionale per il fatto che il riallineamento degli assi visivi porta, statisticamente, un miglioramento anche della condizione psichica-sociale del paziente, ma non avranno possibilità di ripristinare la VBS post-operatoria poiché sopprimendo l'occhio peggiore, di conseguenza, non avranno l'impulso per mantenere gli occhi allineati. La percentuale di recidiva dell'angolo di strabismo post-intervento è molto alta.

Un altro trattamento, sempre puramente estetico, è il Botox che viene iniettato direttamente nel muscolo andando così ad interferire con il rilascio di acetilcolina nelle giunzioni neuromuscolari e quindi inibire temporaneamente la contrazione muscolare. L'effetto si manifesta già entro pochi giorni dall'iniezione e la paresi temporanea del muscolo dura circa 5-8 settimane dopo l'iniezione.

3.2 AMBLIOPIA

L'ambliopia non è una vera e propria patologia, ma bensì una alterazione della funzionalità visiva dove si ha una condizione di ridotta acuità visiva mono/bilaterale che non può essere migliorata con correzione ottica poiché vengono bloccate le afferenze dalla corticale fino all'occhio. L'immagine dell'occhio colpito sarà perciò annebbiata, scolorita e sporca.

Tutto ciò dipende da un'inadeguata stimolazione visiva durante il periodo plastico del bambino, che si conclude intorno i 12 anni al massimo. Nel nostro studio abbiamo a che fare con una ambliopia definita mista, ovvero che ha una componente organica (presenza della lesione tumorale sul profilo retinico) e funzionale (da strabismo sensoriale). È proprio per tale motivo che possiamo ricorrere al trattamento antiambliopico per tentare di alzare il visus del bambino o, se non migliorarlo, mantenerlo tale. Difatti tale ambliopia se avesse avuto solamente la componente organica, non si sarebbe potuta riabilitare. Nel nostro studio, il miglioramento del visus è dato da una contemporanea diminuzione della

massa e, allo stesso tempo, stimolazione dell'occhio ambliopico a lavorare in seguito a bendaggio del controlaterale.

4. CASI CLINICI

CASO 1

La paziente è una femmina di 5 anni alla quale è stato diagnosticato RTB unilaterale in OS all'età di 1 mese, perciò rientra nei Retinoblastomi neonatali. Il primo sintomo evidenziato è stata la leucocoria, emersa durante una visita di controllo dal pediatra.



Figura 2 - Fotografia post diagnosi

La bambina è stata trattata con 4 cicli di chemioterapia sistemica, crioterapia, 3 IA e laser. L'ultimo trattamento con chemio sistemica risale al 2018 e l'ultimo laser risale al 2021. Ad oggi non effettua alcun tipo di trattamento e risulta essere stabile.

La bambina ha un difetto di refrazione corretto con lenti: OD +0,50 +2,00 ax 180°; OS +2,00 sf. Il visus, con le proprie lenti, alla prima misurazione nel mese di Marzo era: ODV 10/10 ES EU (non collaborativa per le lettere); OSV conta dita 1 mt.

Per tentare di aumentare l'acuità visiva la bambina ha fatto terapia antiambliopica, andando a bendare per due ore in applicazione visiva OD così da penalizzarlo e far lavorare OS.

Dall'esame oftalmoscopico si evidenzia che il fondo di OS presenta un focolaio al polo posteriore che occupa la macula e si spinge inferiormente in regressione calcifica di tipo I. È presente seeding sottoretinico in regressione calcifica tipo I. Ad ore 5 notiamo una regressione di tipo IV.

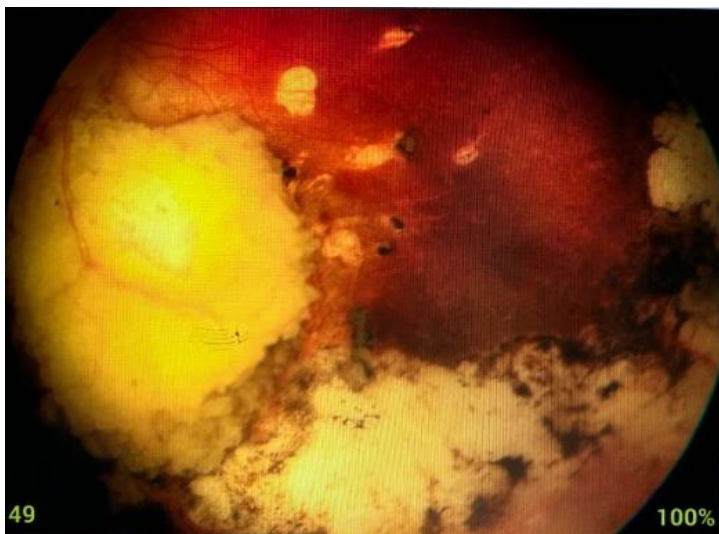


Figura 3 - Foto fondo oculare OS

Dalla misurazione dei riflessi corneali si evidenzia una esotropia di 35-40 Dp di OS associata ipertropia di OS (S/D). Presenza di PAC – posizione anomala della testa – inclinata su spalla Dx.

Dallo studio della motilità oculare si evidenzia: Iperfunzione PO e RM OS; Ipofunzione RL OS. Si nota anche un lieve enoftalmo in OS.

Dopo 2 mesi di terapia il visus in OS della bambina è migliorato, 1/10 ES EU. Non presentando la macula libera e avendo perciò minime possibilità di recupero visivo, in più rispetto a quanto già raggiunto, viene consigliato comunque di continuare il bendaggio per mantenere quanto guadagnato fino ad ora.

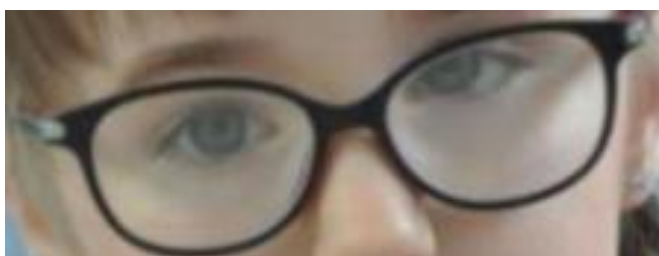


Figura 4 - Fotografia settembre 2022

CASO 2

Il paziente è un maschio di 9 anni al quale è stato diagnosticato RTB monolaterale OD (Retinoma già trasformato) e Retinoma OS, nel 2016 all'età di 3 anni. Il primo sintomo che è stato notato dai genitori è stata la leucocoria in OD.

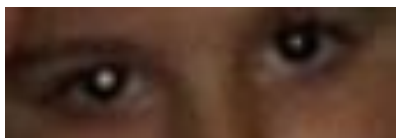


Figura - Fotografia alla diagnosi

Il bambino è stato trattato con 13 IA e 11 IVT. In OD l'ultimo trattamento è IVT nel 2017; in OS l'ultimo trattamento è IA nel febbraio 2022.

La misurazione dell'acuità visiva ha evidenziato: ODV 1/10 nat, 4-/10 con $-0,50$ $-1,50$ ax 180° NMCF; OSV 10/10 nat

Dall'esame oftalmoscopico si nota nel fondo di OO che la papilla ottica e la macula risultano essere liberi da malattia. Nella periferia di ODF è presente un focolo in regressione di tipo IV. Scomparsa completa del seeding vitreale. In OSF si ha una completa regressione calcifica di tipo I intralesionale e diafanizzazione.

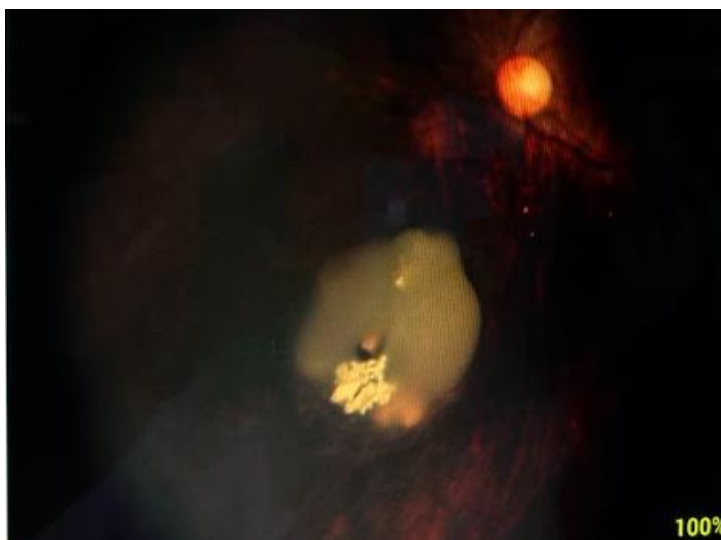


Figura 5 - Foto fondo oculare OD



Figura 6 - Foto fondo oculare OS

Dalla misurazione dei riflessi corneali si nota una exotropia XT' di 12Dp OD. Dallo studio della motilità è presente Iperfunzione RL e PO dx e Ipofunzione RM dx.



Figura 7 - Fotografia ottobre 2022

CASO 3

La paziente è una femmina di 3 anni alla quale è stato diagnosticato RTB monolaterale OS all'età di 2 anni. Il primo sintomo che è stato notato è stata la leucocoria nell'ottobre del 2021.



Figura 8 - Fotografia con flash 2020



Figura 9 - Fotografia con flash 2021, 3gg prima della diagnosi

È stata trattata con 6 IA, 2 IVT e crioterapia. L'ultimo trattamento è stato effettuato nel maggio del 2022. Ad oggi risulta essere stabile.

Nella misurazione della acuità visiva, dove la bambina collaborava poco vista l'età, è emerso: ODV 6-7/10 EU nat, 8/10 ES; OSV npl

Dall'esame oftalmoscopico notiamo nel fondo di OS che la massa si trova in regressione fibro-calcifica, così come il seeding sottoretinico. È scomparso il seeding vitreale di tipo sferule nella periferia infero-nasale.

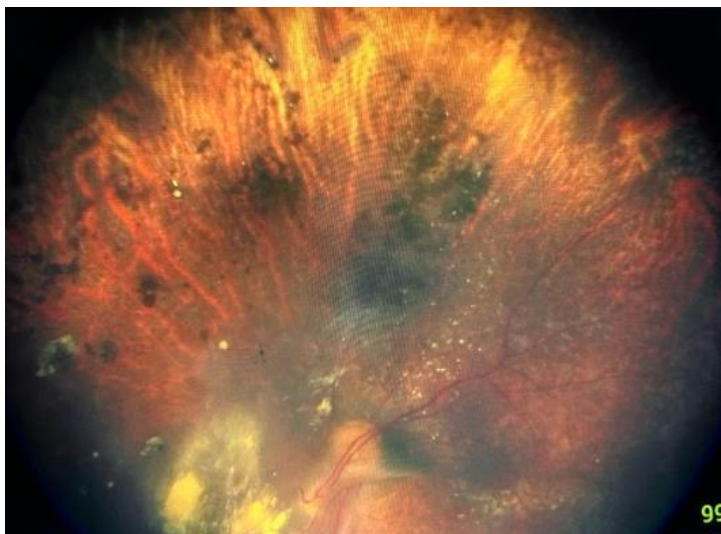


Figura 10 - Foto fondo oculare OD

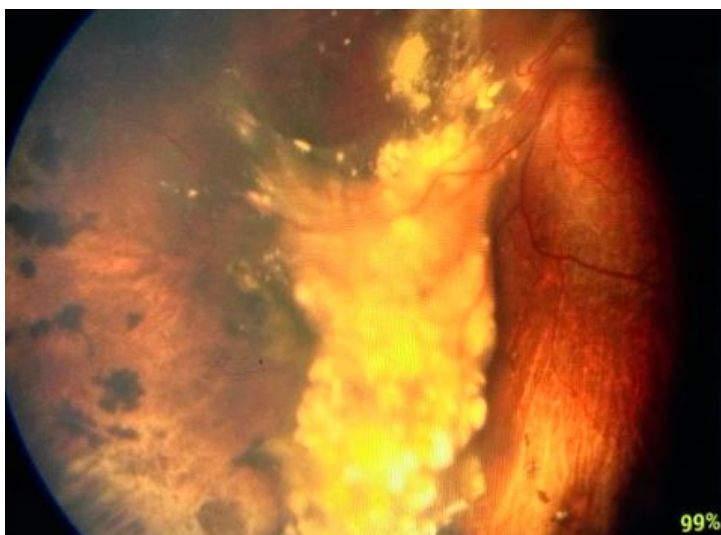


Figura 11 - Foto fondo oculare OS

Dalla misurazione dei riflessi corneali si evidenzia una esotropia $ET' > 40$ Dp di OS.
 Dallo studio della motilità oculare si nota una Iperfunzione RM OS; Ipofunzione RL os.
 Come spesso accade la esodeviazione è emersa dopo i trattamenti.



Figura 12 - Fotografia settembre 2022 con flash. Esotropia post trattamento

CASO 4

Il paziente è un maschio di 4 anni al quale è stato diagnosticato un RTB bilaterale all'età di 7 mesi. Il primo sintomo che è stato individuato è stato un movimento anomalo dell'occhio (la madre lo definisce come rapide scosse orizzontali, momentanee) che ha spinto i genitori a sottoporre il figlio ad una visita di controllo oculistica. Dopodiché è emersa anche la caratteristica leucocoria.

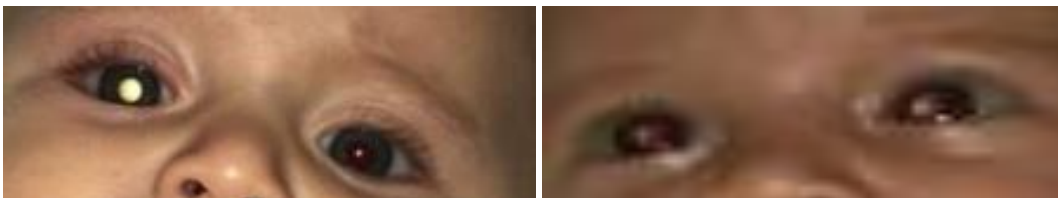


Figura 13 e Figura 14 - Fotografie all'età di 7 mesi

È stato trattato con 6 cicli di chemioterapia sistemica, 6 IA, crio e laser.

Dalla valutazione del visus è emerso: ODV conta dita 4mt –temporalmente-; OSV 6/10 ES nat. È stato suggerito un trattamento antiambliopico, ma il bambino non riesce ad applicarsi alla terapia per più di 5 min al giorno poiché si ribella al bendaggio.

Dall'esame oftalmoscopico si evidenzia in ODF un focolaio al polo posteriore in regressione calcifica di tipo I con marcata migrazione pigmentaria che si estende in

periferia inferiore, dove a ore 6 si osservano calcificazioni multiple alla base del vitreo. È presente un focolaio ad ore 4 in media periferia in regressione di tipo I con migrazione pigmentaria. In media periferia ore 3 focolaio in regressione tipo IV. In periferia infero-temporale focolaio in regressione tipo IV. Focolaio ad ore 12 in regressione tipo 4. Si evidenzia regressione completa tipo IV in aerea precedentemente trattata con crioterapia. In OSF si presentano papilla ottica e macula liberi da malattia. Nell'emicoppa inferiore 2 focolai adiacenti, uno in regressione mista tipo I e IV, l'altro a forma di ventaglio in regressione tipo III. Sopra la papilla ottica focolaio in regressione tipo I con minima componente traslucida in estrema periferia ad ore 3 esiti di crio (2 focolai adiacenti).

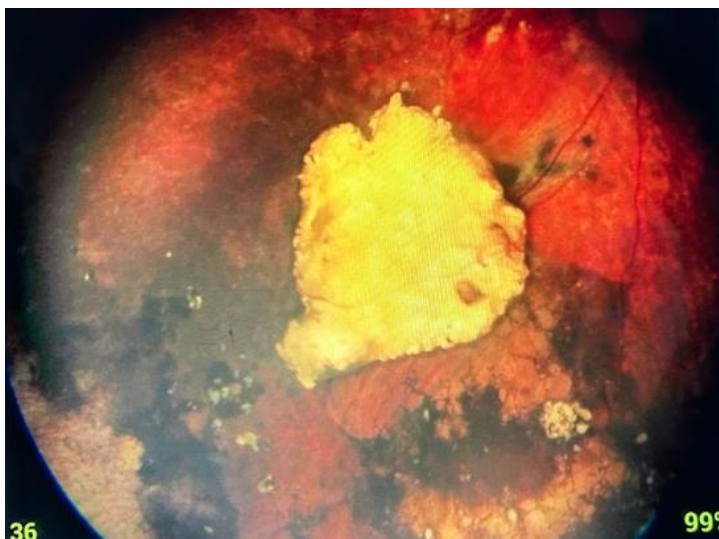


Figura 15 - Foto fondo oculare OD

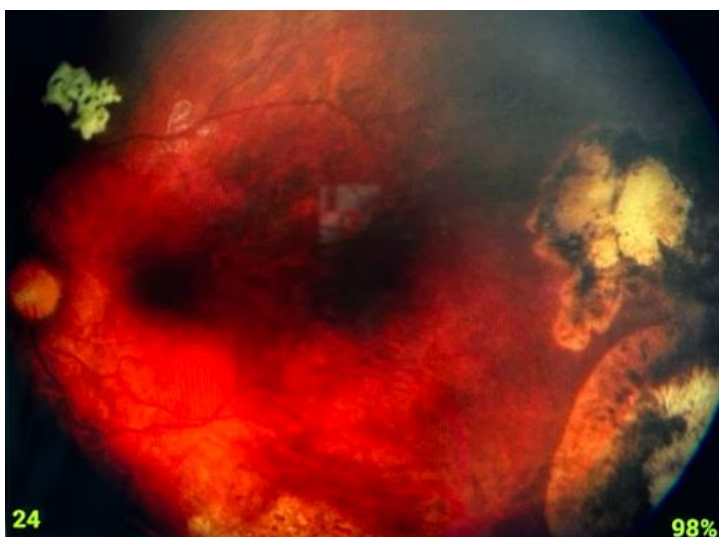


Figura 16 - Foto fondo oculare OS

Dalla misurazione dei riflessi corneali si evidenzia una exotropia XT' >40 Dp di OD.



Figura 17 - Fotografia settembre 2022 con flash

CASO 5

La paziente è una femmina di 9 anni alla quale è stato diagnosticato un RTB bilaterale all'età di 1 anno. Il primo sintomo che si è mostrato è stato lo strabismo, precisamente esodeviazione. Successivamente, dopo qualche mese, è emersa anche la leucocoria.



Figura 18 e Figura 19 - Fotografia all'età di 1 anno nel 2014 senza flash (sinistra) e con flash (destra)

È stata trattata con 6 cicli di chemioterapia sistemica, 6 IA, crioterapia e laser. Ad oggi non effettua nessun trattamento e risulta essere stabile.

Dalla misurazione dell'acuità visiva si rileva: ODV 6,3/10 csl; OSV conta dita 1mt csl. La bambina porta lenti: OD +3,00 +1,75 ax 40°; OS +3,25 sf

Dall'esame oftalmoscopico si evidenzia in ODF un focolo lungo il ramo super temporale forma di otto, in regressione mista di tipo I e IV con attuali dimensioni di 4x7 dP. La papilla ottica e la macula risultano indenni. Ad ore 2-3 esiti di crioterapia. Vascolarizzazione nella norma. In OSF si evidenzia un focolo calcifico in regressione di tipo I che occupa il polo posteriore a forma di croissant con adiacenti aree dia trofia corioretinica. Aspetto sale e pepe in alcuni settori. La papilla ottica appare libera e rosea.



Figura 20 e Figura 21 - ODF e OSF pretrattamento

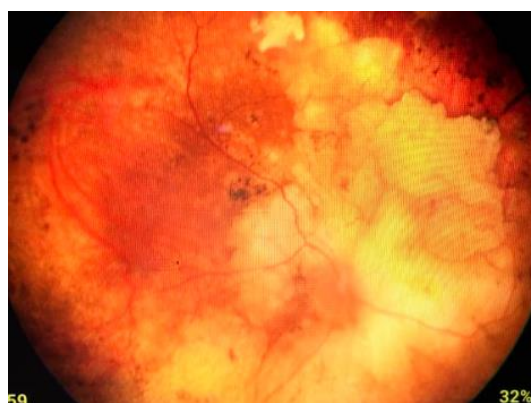
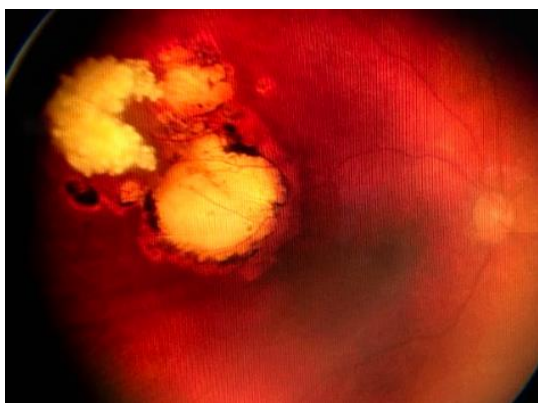


Figura 22 e Figura 23 - ODF e OSF post trattamento

Dalla misurazione dei riflessi corneali si evidenzia una esotropia ET' di 16 Dp di OS.



Figura 24 - Fotografia settembre 2022 senza flash



Figura 25 - Fotografia settembre 2022 con flash

CASO 6

Il paziente è un maschio di 14 anni al quale è stato diagnosticato RTB stadio B monolaterale OD all'età di 2 anni. Il primo sintomo che si è presentato è stato lo strabismo, Exodeviazione.



Figura 26 - Fotografia maggio 2009 all'età di 1 anno con flash



Figura 27 - Fotografia del 2010 con flash

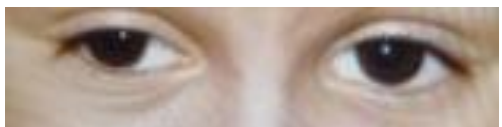


Figura 28 - Fotografia del 2010 senza flash. Exotropia

È stato trattato con 3 cicli di IA. Ad oggi sono 12 anni che il paziente non viene sottoposto ad alcun trattamento e risulta essere stabile; effettua periodici controlli in ambulatorio oncologico.

Dalla misurazione dell'acuità visiva si ha: ODV 0,8/10 -temporalmente- nat; OSV 10/10 nat.

La mamma riferisce che da piccolo ha eseguito terapia antiambliopica, ma non in maniera corretta; difatti non ha portato alcun beneficio.

Dall'esame del fondo in OD si evidenzia un focolaio al polo posteriore a partenza dalla papilla ottica che occupa tutte le arcate con quadro misto di regressione I e IV.

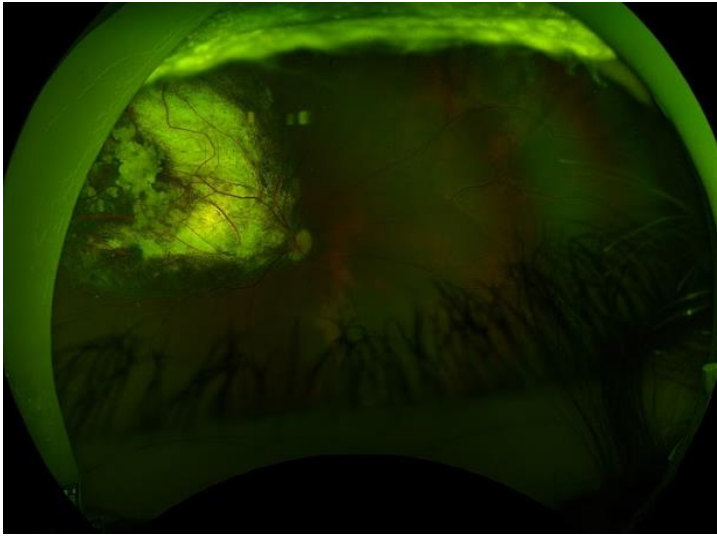


Figura 29 - Foto fondo oculare OD

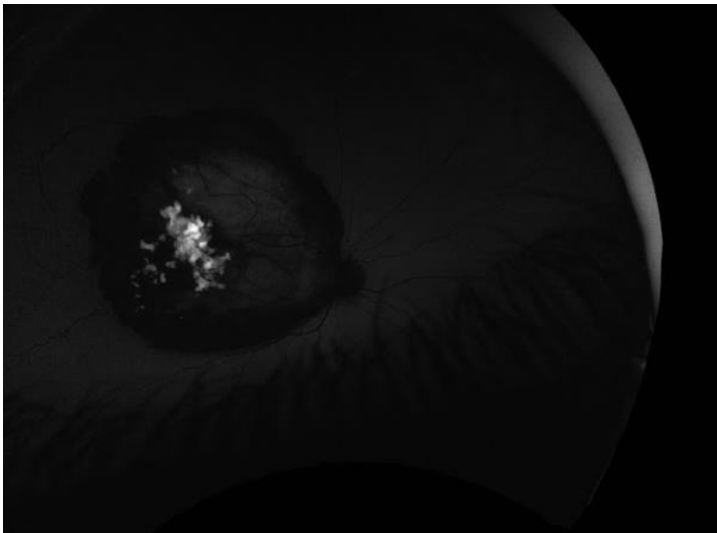


Figura 30 – Foto fondo oculare in bianco e nero OD

Dalla misurazione dei riflessi corneali si evidenzia exotropia XT' di 20Dp di OD. Dallo studio della motilità si ha Iperfunzione RL dx, Ipofunzione RM dx; inoltre, si nota un'apertura della XT (rispetto alla PP) nello sguardo in alto e nello sguardo in basso (30-20- 30 Dp)



Figura 31 - Fotografia settembre 2022 con flash



Figura 32 - Fotografia settembre 2022 sguardo in alto

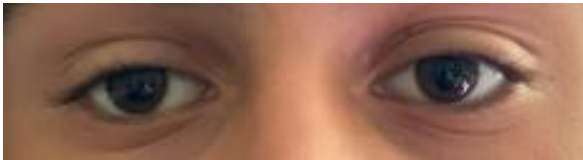


Figura 33 - Fotografia settembre 2022 in PP



Figura 34 - Fotografia settembre 2022 sguardo in basso

CASO 7

La paziente è una femmina di 4 anni alla quale è stato diagnosticato RTB bilaterale all'età di 1 anno. Il primo sintomo che si è mostrato è stata la Esodeviazione.



Figura 35 - Fotografia 1 mese prima della diagnosi

È stata trattata con chemioterapia sistemica, 3 IA, crioterapia e laser. L'ultimo trattamento è stato eseguito a novembre 2021. Ad oggi risulta essere stabile.

Dalla misurazione della acuità visiva si ha: ODV 10/10 con +1,50 sf ES e EU; OSV conta dita 1 mt –temporalmente-

Dall'esame oftalmoscopico si evidenzia in ODF un focolaio in periferia infero nasale in regressione di tipo IV con dimensioni 4x5 dP. Presente focolaio in periferia supero nasale in regressione di tipo IV con piccola componente calcifica e minimo Fish-Flesh. Ad ore 7 focolaio trattato con crioterapia che appare in remissione di tipo IV. In OSF abbiamo un focolaio iuxta-papillare che si estende in media estrema periferia superiore in regressione tipo III con Fish-Flesh e calcificazioni al suo bordo distale. Altro focolaio lungo l'arcata inferiore in regressione tipo IV con marcata migrazione pigmentaria. Presente seeding calcifico alla base del vitreo ore 12 e ore 6



Figura 36 - Foto fondo oculare OD

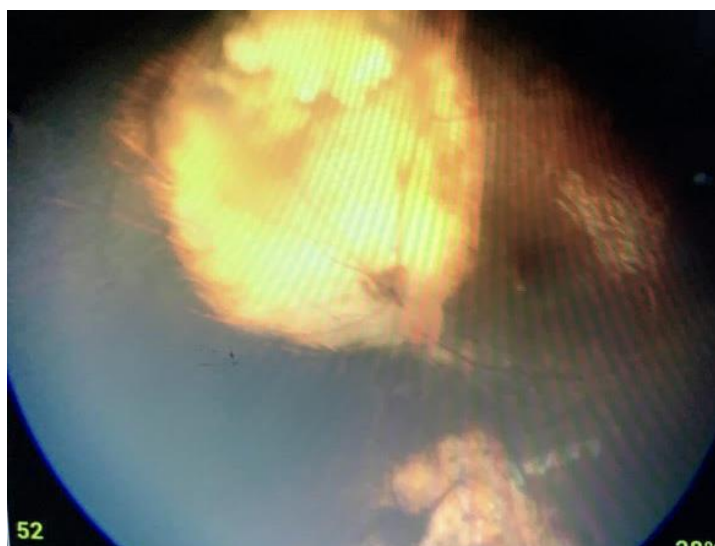


Figura 37- Foto fondo oculare OS

Dalla misurazione dei riflessi corneali si evidenzia una esotropia ET' di 25 Dp di OS.



Figura 38 - Fotografia maggio 2022 con flash

CASO 8

Il paziente è un maschio di 6 anni al quale è stato diagnosticato un RTB unilaterale OD stadio E all'età di 5 anni. Il primo sintomo che si è mostrato è stato la leucocoria all'età di 4 anni e mezzo.



Figura 39 - Fotografia ottobre 2021, pre-diagnosi

È stato trattato con 6 IA e crioterapia. L'ultimo trattamento con IA risale a gennaio 2018. Nel dicembre del 2021 è stato trattato con IVT e IA per recidiva. Ad oggi risulta essere stabile.

Alla misurazione della acuità visiva si ha: ODV pl; OSV 10/10 con +1,25 ax 90°

Dall'esame oftalmoscopico si nota che in ODF si presenta un distacco di retina trilobato totale. Un focolo in periferia superiore ad ore 12 appare completamente calcifico in regressione di tipo I. La papilla ottica è libera da malattia. I due lobi, inferiore e nasale, del distacco di retina presentano numerosi elementi calcifici di precedenti disseminazioni sottoretiniche.



Figura 40 - Foto fondo oculare OD

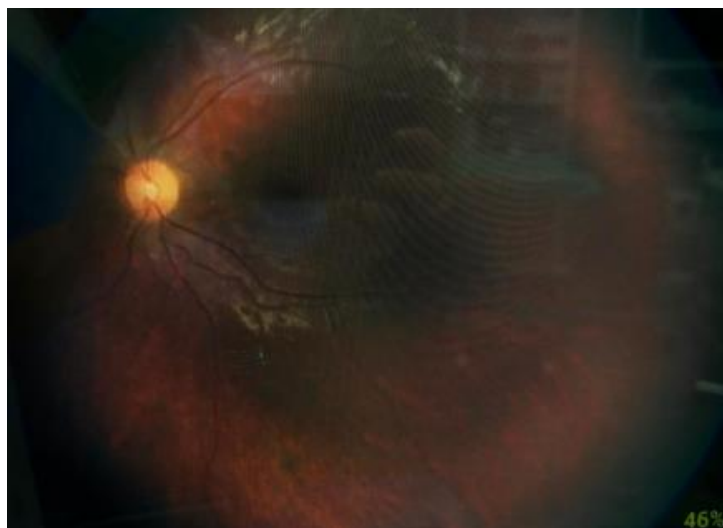


Figura 41 - Foto fondo ocualre OS

Dalla misurazione dei riflessi corneali si evidenzia una exotropia XT' di 30 Dp di OD.
Dallo studio della motilità di ha: Iperfunzione RL dx; Ipofunzione RM dx.

La exodeviazione è emersa dopo il primo trattamento.



Figura 42 - Fotografia settembre 2022 con flash



Figura 43 - Fotografia settembre 2022 senza flash

CASO 9

La paziente è una bambina di 4 anni alla quale è stato diagnosticato RTB unilaterale OD all'età di 2 anni. Il primo sintomo che si è mostrato è stato lo strabismo (esodeviazione) e la leucocoria.

È stata trattata con 5 IA, 10 IVT. Ultimo trattamento a novembre 2021, ad oggi stabile non effettua terapie.

Alla misurazione della acuità visiva si ha: ODV npl (scarsa collaborazione); OSV 10/10 nat ES e EU

All'esame oftalmoscopico in ODF si evidenzia una residua minima componente di seeding in evoluzione fibrotica molto ridotta. Il focolaio calcifico è in remissione

completa. Presente vasculopatia corioideale nell'emicoppa superiore a seguito di chemioterapia intrarteriosa. È presente migrazione pigmentaria nell'emicoppa inferiore.

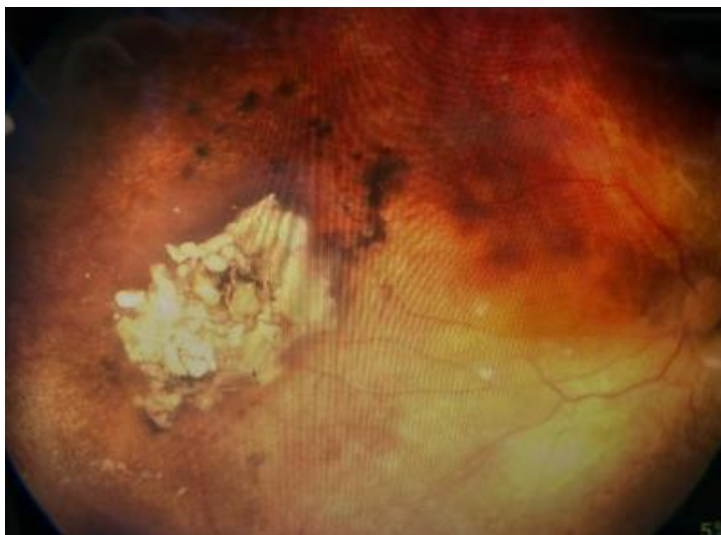


Figura 44 - Foto fondo oculare OD

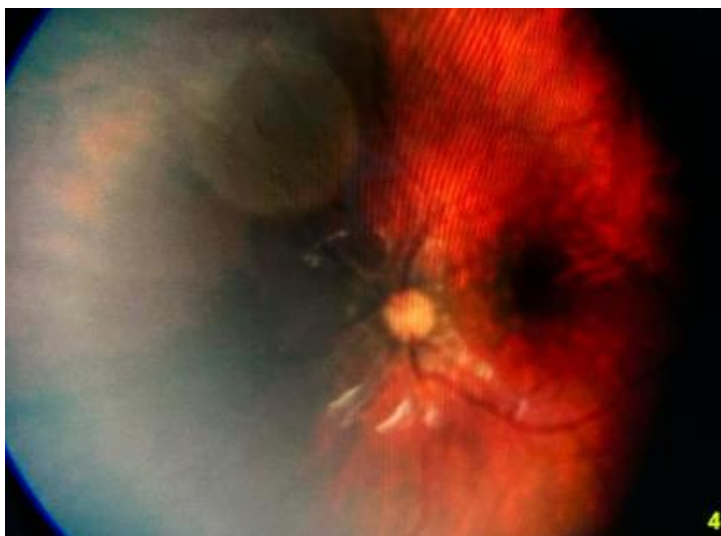


Figura 45 - Foto fondo oculare OS

Dalla misurazione dei riflessi corneali si evidenzia una esotropia ET' di 20 Dp di OD.

Si nota inoltre relativo microftalmo ed enoftalmo OD.



Figura 46 - fotografia agosto 2022 senza flash

CASO 10

La paziente è una femmina di 4 anni alla quale è stato diagnosticato un RTB monolaterale OS all'età di 27gg. I genitori non hanno riscontrato nessun sintomo, la diagnosi è avvenuta grazie ad uno screening oculistico.



Figura 47 – Fotografia a pochi mesi di vita

È stata trattata con 6 cicli di chemioterapia sistemica e 1 IA. L'ultimo trattamento risale al 2019 e ad oggi risulta stabile.

Dalla misurazione della acuità visiva si ha: ODV 8/10 E con +2 +1 ax 90°; OSV conta dita 1mt. È stato proposto il trattamento antiambliopico per incrementare l'AV ma la bambina si ribella al bendaggio.

Dall'esame oftalmoscopico si evidenzia in OSF una lesione al polo posteriore in regressione calcifica completa di tipo I, con marcata migrazione di pigmento perilesionale ed esiti di trattamenti laser multipli

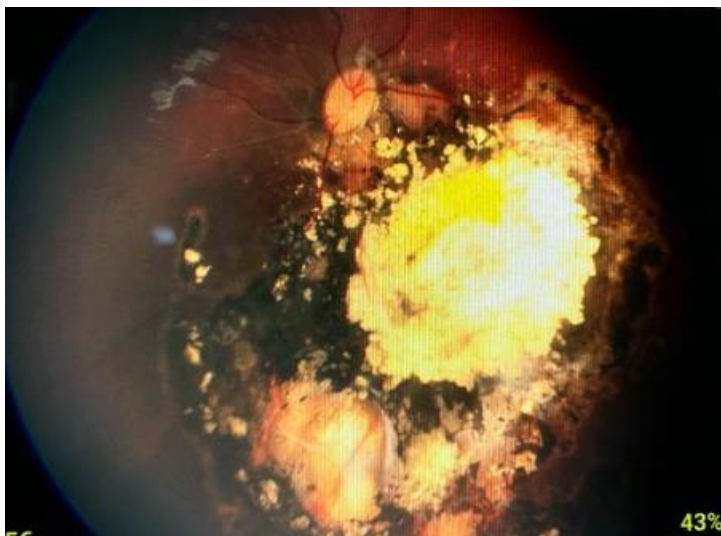


Figura 48 - Foto fondo OS

Dalla misurazione dei riflessi corneali si evidenzia una esotropia ET' >40 Dp OS. Dallo studio della motilità oculare si ha Iperfunzione RM os, PO od; Ipofunzione RL os, GO od. PAC con testa inclinata su spalla sinistra.

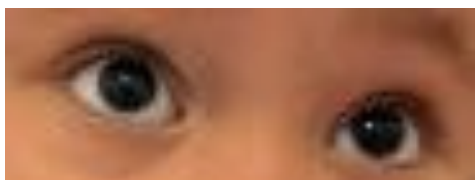


Figura 49 e Figura 50 – Fotografia settembre 2022 senza flash (sinistra) e con flash (destra)

CASO 11

Il paziente è un maschio di 7 anni al quale è stato diagnosticato RTB unilaterale OD all'età di 5 anni. Il primo sintomo che si è presentato è stata la leucocoria che ha spinto la madre a sottoporre il figlio ad una repentina visita oculistica.



Figura 51 - Fotografia pre-diagnosi

È stato trattato con 7 IA, 12 IVT e crioterapia. L'ultimo trattamento è stato effettuato nel 2021. Ad oggi risulta essere stabile.

Il pz ha un difetto refrattivo corretto con lenti: OD +0,50 -2,25 ax 10°; OS +1,25 ax 90°. Alla misurazione dell'acuità visiva si ha: OD 8/10 csl; OSV 10/10 csl.

È stato proposto di intraprendere il trattamento antiambliopico per aumentare l'acuità visiva di OD, ma il bambino non svolge la terapia.

Dall'esame oftalmoscopico in ODF la papilla ottica appare completamente libera da malattia; non è presente seeding vitreale. Sono presenti focolai periferici in remissione di tipo I e IV. È stata inoltre eseguita una fluoroangiografica che non evidenzia nessuna alterazione vascolare della lesione, che appare in remissione completa.

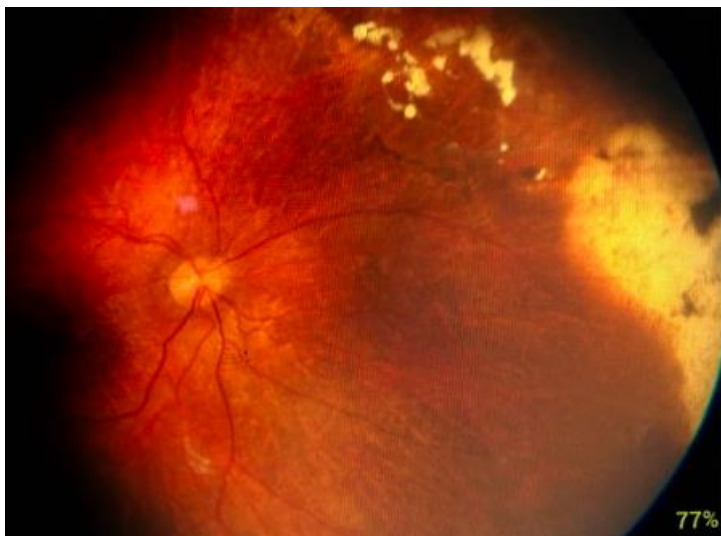


Figura 52 - Foto fondo oculare OD

Dalla misurazione dei riflessi corneali si evidenzia parallelismo, andando ad occludere uno dei due occhi noteremo un movimento di exodeviazione con successiva lenta ripresa di fissazione quando viene scoperto. Si parla perciò di foria/tropia. Non possiamo definirla foria pura date le caratteristiche del fondo oculare e l'ambliopia preesistente che influenzano la visione binoculare.



Figura 53 - Fotografia ottobre 2022 con flash

CASO 12

Il paziente è un maschio di 8 anni al quale è stato diagnosticato un RTB unilaterale OD all'età di 4 anni. La madre riferisce che non si sia presentato nessun sintomo, ma la diagnosi sia arrivata in seguito ad un controllo di screening effettuato a 4 anni.



Figura 54 - Fotografia pre-diagnosi del 2018

È stato trattato con 7 chemioterapie sistemiche, 2 IVT e crioterapia. Ad oggi risulta essere stabile.

Dalla prima misurazione della acuità visiva si ha: ODV 6/10 con +3,00 ax 105°; OSV 10/10 con -0,75 ax 10° int. È stato proposto di intraprendere il trattamento antiambliopico per aumentare l'acuità visiva di OD; il bambino ha eseguito correttamente il bendaggio per 2h al giorno in OS. Dalla misurazione della acuità visiva post bendaggio si ha: ODV 10/10 +3,00 ax 105°; OSV 10/10 con -0,75 ax 10° int.

Dall'esame oftalmoscopico in ODF si evidenzia un focolaio nella periferia superiore in regressione di tipo III, con maggior componente Fish-Flesh. Si presenta una ianilizzazione del Feeder Vessel. Presenti nel seeding vitreale chicchi che appaiono calcifici. Inoltre, è presente vacuolizzazione del focolaio con multiple cavità cistiche.

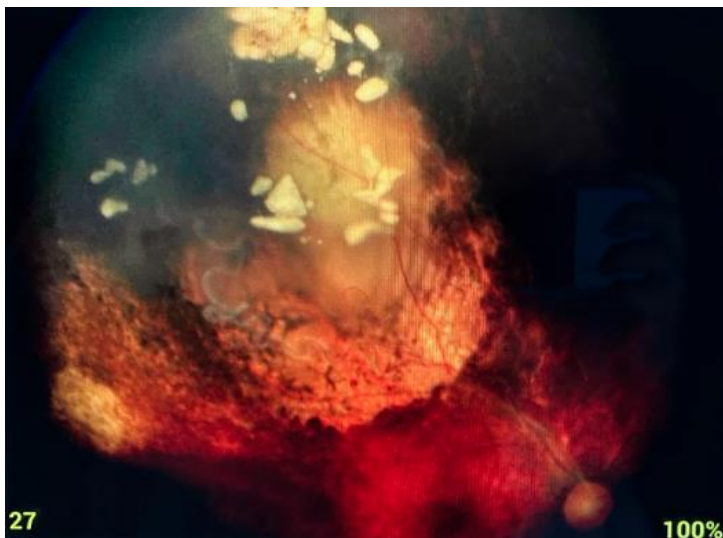


Figura 55 - Foto fondo oculare OD

Dalla misurazione dei riflessi corneali si evidenzia parallelismo, andando ad occludere uno dei due occhi noteremo un movimento di esodeviazione con successiva lenta ripresa di fissazione quando viene scoperto. Si parla perciò di foria/tropia. Non possiamo definirla foria pura date le caratteristiche del fondo oculare e l'ambliopia preesistente che influenzano la visione binoculare.



Figura 56 - Fotografia settembre 2022

5. RISULTATI E CONCLUSIONI

Di seguito i risultati ottenuti dallo studio clinico

	MONOLATERALE	BILATERALE
N° PAZIENTI	8/12	4/12
%	66,33 %	33,33 %

Tabella 1 - incidenza mono/bilaterale

	Età media diagnosi	Età media diagnosi nostri pz
MONOLATERALE	3 ANNI	2 ANNI e 6 mesi
BILATERALE	1 ANNO	1 ANNO e 4 mesi

Tabella 2 - età media alla diagnosi mono/bilaterale

Tra i 12 pazienti presi in oggetti nello studio abbiamo riscontrato un 66,33% di RTB monolaterali con diagnosi media a 2 anni e 6 mesi (solitamente entro i 3 anni) e un 33,33% di RTB bilaterali con diagnosi media a 1 anno e 4 mesi (solitamente entro 1 anno).

	OD	OS
MONOLATERALE OCCHIO AFFETTO	5/8	3/8
%	62,5 %	37,5 %

	OD	OS
BILATERALE OCCHIO PEGGIORE	2/4	2/4
%	50 %	50 %

Tabella 3 e Tabella 4 - occhio peggiore mono/bilaterale

Dallo studio si è evidenziato che nel RTB monolaterale il 62,5% dei pazienti aveva affetto OD, mentre il 37,5% ha affetto OS. Dallo studio condotto si evidenzia quindi che, in questi 12 pz, OD appare maggiormente colpito rispetto a OS con rapporto 5: 3; anche se in letteratura gli articoli sostengono che non ci sia maggior incidenza di un occhio rispetto all'altro.

Nel caso di RTB bilaterale il 50% dei pz ha come occhio maggiormente colpito OD e il 50% OS. In questo caso le statistiche dello studio concordano con la letteratura, che non ci sia un occhio (OD/OS) che statisticamente che abbia più alta incidenza per essere quello maggiormente colpito.

Nello studio ho esaminato anche quella che fosse la deviazione, di strabismo sensoriale, instaurata nei pazienti presi in oggetto:

	STRABISMO MANIFESTO	STRABISMO LATENTE
N° PAZIENTI	10/12	2/12
%	83,33 %	16,66 %

Tabella 5 - incidenza strabismo manifesto o latente

	ESOTROPIA	EXOTROPIA
N° PAZIENTI	6/10	4/10
%	60 %	40 %

Tabella 6 - incidenza eso/exo tropia

	ESOFORIA/TROPIA	EXOFORIA/TROPIA
N° PAZIENTI	1/2	1/2
%	50 %	50 %

Tabella 7 - incidenza eso/exoforia-tropia

L'83,33% dei pazienti presenta uno strabismo manifesto. Il 60% di questi presenta una esotropia mentre il 40% una exotropia. Possiamo quindi evidenziare che, dai pz presi in oggetto per lo studio, l'esotropia ha una prevalenza con rapporto 3:2 sulla exotropia. Tali statistiche risultano essere in disaccordo con quanto riportato in letteratura, dove viene descritto che prevale la exotropia con rapporto di 3:1 sulla esotropia.

Dallo studio è emerso, come riportato in letteratura, che in molti pazienti lo strabismo manifesto è stato una conseguenza dei trattamenti conservativi.

Il 16,66% dei pazienti presenta invece uno strabismo latente; 50% esoforia/tropia e 50% exoforia/tropia. Difatti andando ad occludere uno dei due occhi, noteremo che l'occhio precedentemente coperto e poi subito dopo scoperto esegue un movimento di rifissazione con recupero molto lento, ma non rimane in tropia. Non possiamo definirle forie pure, nonostante si presentino in parallelismo ai riflessi corneali, viste le caratteristiche del fondo oculare e le radicate ambliopie presenti.

Altro spunto di studio è stato andare ad analizzare i sintomi presentati dai pz:

	LEUCOCORIA	STRABISMO	NESSUN SINTOMO
N° PAZIENTI	7/12	4/12	1/12
%	58,33 %	33,33 %	8,33 %

Tabella 8 - sintomi più comuni riscontrati

	Leucocoria singolo sintomo	Leucocoria associata a strabismo
N° PAZIENTI	5/7	2/7
%	71,43 %	28,57 %

Tabella 9 - incidenza leucocoria

	Strabismo singolo sintomo	Strabismo associato a leucocoria
N° PAZIENTI	2/4	2/4
%	50 %	50 %

Tabella 10 - incidenza strabismo

	Palpebra occhio affetto più chiusa	Movimenti anomali a scosse orizzontali
N° PAZIENTI	2/12	1/12
%	16,66 %	8,33 %

Tabella 11 - sintomi meno comuni

I due sintomi riscontrati sono quelli che hanno, secondo la letteratura, la maggior incidenza: Leucocoria e Strabismo. Tra i 12 pz analizzati, il 58,33% ha mostrato come primo sintomo la Leucocoria, il 33,33% lo Strabismo e l'8,33% nessun sintomo.

La leucocoria si è mostrata come singolo sintomo nel 71,43% dei pazienti che la hanno avuta come primo sintomo, mentre associata a strabismo nel restante 28,57%.

Lo strabismo si è mostrato come singolo sintomo nel 50% dei pazienti che, come primo sintomo hanno avuto strabismo, allo stesso modo associato a leucocoria nel restante 50%.

Inoltre, il 16,66% dei pazienti ha dichiarato di aver apprezzato, prima della diagnosi, come ulteriore sintomatologia, la palpebra dell'occhio affetto leggermente più chiusa; l'8,33% ha dichiarato di aver notato dei saltuari anomali movimenti a scosse orizzontali che hanno portato i genitori a sottoporre il figlio ad una visita oculistica dalla quale è venuta fuori la diagnosi di RTB.

	SCREENING	GENITORI
N° PAZIENTI	4/12	8/12
%	33,33 %	66,66 %

Tabella 12 - natura della diagnosi

Nel 66,66% dei casi sono stati i genitori ad individuare il primo sintomo e successivamente sottoporre il figlio ad una visita oculistica di controllo, nel 33% dei casi il primo sintomo è stato riscontrato dai medici durante visite di screening (oculista o pediatra).

Residuo visivo dei pazienti, presi in oggetto per lo studio, dopo trattamento conservativo:

	ODV	OSV
CASO 1	8/10 ES EU con +0,50 +2,00 ax 180°	1/10 ES EU con +2,00 sf
CASO 2	4-/10 con -0,50 -1,50 ax 180°	10/10 nat
CASO 3	6-7/10 EU; 8/10 ES nat	NPL
CASO 4	Conta dita 4 mt - temporalmente	6/10 EU ES nat
CASO 5	6,3/10 con +3,00 +1,75 ax 40°	Conta dita 1 mt con +3,25 sf
CASO 6	0,8/10 - temporalmente	10/10 nat
CASO 7	10/10 ES EU con +1,50 sf	Conta dita 1 mt - temporalmente
CASO 8	PL	10/10 con +1,25 ax 90°
CASO 9	NPL	10/10 ES EU nat
CASO 10	8/10 ES EU con +2,00 +1,00 ax 90°	Conta dita 1 mt
CASO 11	8/10 con +0,50 -2,25 ax 10°	10/10 con +1,25 ax 90°
CASO 12	10/10 con +3,00 ax 105°	10/10 con -0,75 ax 10° int

Tabella 13 - residuo visivo pz presi in oggetto

Dallo studio è emerso che in base alla localizzazione della massa varierà l'acuità visiva del paziente; ciò che influisce maggiormente è il coinvolgimento o meno della macula e della papilla ottica, oltre che gli esiti dei trattamenti.

- In caso di coinvolgimento maculare il visus sarà molto scarso, parliamo di un visus che può andare dalla percezione luce, a conta dita con un massimo di 1/10.
- Se coinvolge non solo macula ma anche papilla ottica avremo anche in questo caso un visus che oscilla tra pl e conta dita.
- In caso di macula libera invece avremo un visus nettamente migliore e soprattutto riabilitabile con trattamento antiambliopico, che può raggiungere anche i 10/10, a meno che non ci sia una sofferenza del nervo ottico con papilla pallida in seguito ai trattamenti.
- In quest'ultimo caso, di sofferenza del nervo ottico, l'acuità visiva, nonostante ci sia macula e papilla libere da malattia, sarà comunque molto basso.

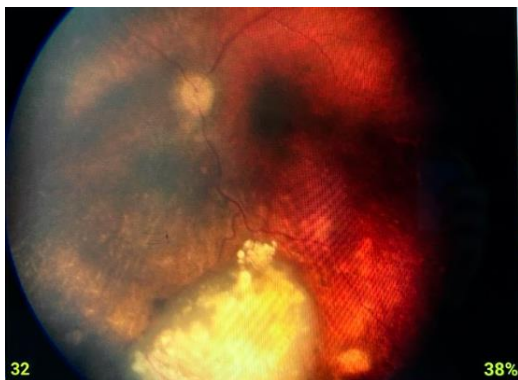


Figura 57 - foto fondo oculare con macula e papilla libera

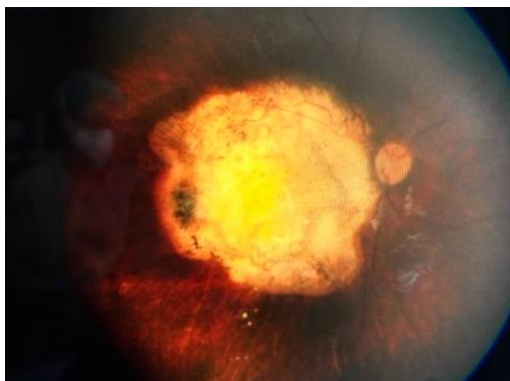


Figura 58 - Foto fondo oculare con coinvolgimento macula

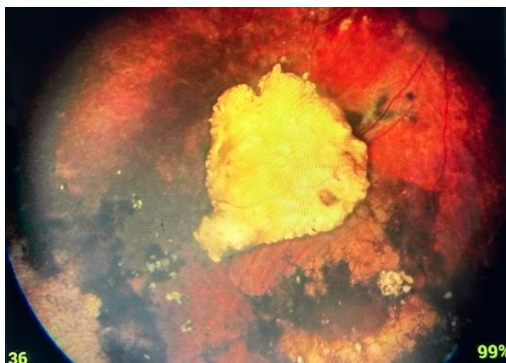


Figura 59- foto fondo oculare con coinvolgimento macula e papilla

BIBLIOGRAFIA

- *Chemioterapy for Retinoblastoma: impact of intravitreal chemioterapy.*
Raval V, Bowen RC, Soto H, Singh A. Chemotherapy for Retinoblastoma: Impact of Intravitreal Chemotherapy. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2020 Sep 9;10(2):200-202. doi: 10.1097/APO.0000000000000322. PMID: 32925294.

- *Clinical Ophtalmic Onocology, 2007.*

- *Glaucoma secondary to intraocular tumors: mechanism and management.*

Camp DA, Yadav P, Dalvin LA, Shields CL. Glaucoma secondary to intraocular tumors: mechanisms and management. Curr Opin Ophthalmol. 2019 Mar;30(2):71-81. doi: 10.1097/ICU.0000000000000550. PMID: 30562240.

- <https://www.ospedalebambinogesu.it/retinoblastoma-80325/>

- <https://www.aieop.org/web/famiglie/schede-malattia/retinoblastoma/>

- *Modern treatment of Retinoblastoma: a 2020 review.*
Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. Indian J Ophthalmol. 2020 Nov;68(11):2356-2365. doi: 10.4103/ijo.IJO_721_20. PMID: 33120616; PMCID: PMC7774148.

- *Nonsurgical option available for long-standing or sensory strabismus in adults.*
Lueder GT, et al. Am J Oftalmolo . 2012;doi:10.1016/j.ajo.2011.08.019.
Manni E, et al. Doc Oftalmolo . 1989;72(2):189-198.
Nelson BA, et al. JAAPOS . 2008;doi:10.1016/j.jaapos.2007.08.006.
Repka MX. JAAPOS . 1997;1(4):231-234.
Repka, MX, et al. JAAPOS . 2012;doi:10.1016/j.jaapos.2012.07.010.
Riga FJ, et al. Sistema di database Cochrane Rev. 2012;doi:10.1002/14651858.CD006499.pub3.
Satterfield D, et al. Arco Oftalmolo . 1993;doi:10.1001/archoph.1993.01090080096024

- *Retinoblastoma.2000*
Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma. 2000 Jul 18 [updated 2018 Nov 21].
In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301625.

- *Retinoblastoma.2022*
Ishaq H, Patel BC. Retinoblastoma. 2022 May 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31424860.

- *Retinoblastoma, the visible CNS tumor: a review.*
Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: A review. J Neurosci Res. 2019 Jan;97(1):29-44. doi: 10.1002/jnr.24213. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29314142; PMCID: PMC6034991.

- *Strabismus in Retinoblastoma survivors with long-term follow-up.*
Fabian ID, Stacey AW, Naeem Z, Onadim Z, Chowdhury T, Duncan C, Sagoo MS, Reddy MA. Strabismus in retinoblastoma survivors with long-term follow-up. J AAPOS. 2018 Aug;22(4): 276.e1-276.e7. doi: 10.1016/j.jaapos.2018.03.007. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30009948.

- *The incidence of Trilateral Retinoblastoma: A Systematic review and meta-analysis.*
de Jong MC, Kors WA, de Graaf P, Castelijns JA, Moll AC, Kivelä T. The Incidence of Trilateral Retinoblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Ophthalmol. 2015 Dec;160(6):1116-1126.e5. doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.009. Epub 2015 Sep 12. PMID: 26374932.

Tutte le foto appartengono a pazienti trattati presso il reparto di oncologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese.

Le fotografie del fondo e del viso dei bambini sono state utilizzate sotto permesso dei genitori.

RINGRAZIAMENTI

Grazie alla Professoressa Doris che fin dal primo momento che ho assistito ad una narcosi insieme a Lei mi è entrata nel cuore. Vedere in prima persona tutto il bene che fa ai bambini è impressionante; i turni in oncologia sono stati per me una delle esperienze più belle del tirocinio perché si può vedere da vicino e toccare con mano la forza che i bambini molto piccoli e i loro genitori riescono a tirar fuori. Tutto questo amore che mi è stato trasmesso e l'interesse che la Professoressa Doris ha suscitato in me, mi hanno spinto a voler approfondire questo campo facendo uno studio per la mia tesi. Poter assistere al suo lavoro quotidiano per me è qualcosa, che sia io che i miei compagni, dobbiamo andar fieri e sentirci onorati.

Grazie a Silvia che in questi tre anni di tirocinio mi ha accompagnato ogni giorno e mi ha istruito non solo sul piano didattico ma anche a livello umano, oltre che a trasmettermi una grandissima passione. Prima di cominciare ero sicura di me stessa, delle mie potenzialità ma a mio avviso peccavo sul piano della maturità. Grazie a questa esperienza, con i suoi rimproveri ma anche i suoi elogi ad oggi mi sento matura. Sento di aver raggiunto quello scalino che mi permette di sentirmi Donna e non più ragazzina.

Grazie alla Dottoressa Sonia De Francesco in questi tre anni mi è sempre stata vicina, incoraggiandomi ed elogiandomi; tutto ciò mi ha permesso di migliorarmi sempre più. Tre anni di oncologia ma anche tre anni di ricette di cucina e risate. Come diciamo sempre, se ci va male apriremo un ristorante insieme!

Grazie al Professor Traversi che insieme all'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese mi ha permesso di prender parte alla missione umanitaria in Kenya, presso il North Kinangop Catholic Hospital. Un'esperienza che sarà impossibile da dimenticare. Mi sento molto privilegiata per poterne aver preso parte e aver aiutato persone che vivono in un contesto sociosanitario molto precario. Non scorderò mai il sorriso negli occhi di queste persone, che ci vedevano come dei salvatori.

Grazie ai miei fantastici sette compagni di viaggio, non potevo scegliere di meglio. Come molte volte ci è stato detto, siamo più unici che rari. Otto persone che fino a tre anni fa erano perfetti sconosciuti, che si sono incastrati alla perfezione.

Grazie Meri che con la tua dolcezza ed energia mi hai sempre fatto sentire amata. Ritengo che la nostra sia una vera amicizia, o meglio come dici tu una storia d'amore. Tanto amore ma anche litigi, litigi che hanno fatto piangere entrambe ma che hanno reso ancor più solido il rapporto. In ospedale dove stavi tu stavo io. Tu ringraziami per tutti i passaggi mattutini in macchina, io ti dico grazie per tutti i pranzi che mi hai offerto. Quando qualcuno dirà "anche io" io sentirò sempre la tua voce dire "anche tu?".

Grazie Matilde C. che fin dal primo giorno ti ho preso come esempio di maturità. Due Matilde, due bionde, una alta e una bassa; simili ma completamente opposte. Insieme fin dal primo giorno. Menomale in questi tre anni ci sei sempre stata tu ad organizzare sessioni e lezioni, e soprattutto a ricordarmi di segnarmi agli appelli!!

Grazie Evelin, ragazza dall'estrema dolcezza ma che tenta di nascondere. Mia compagna fissa in questi 7 mesi di ricerca dati per la tesi. Io tutti i giorni le dico che la amo, le fa la falsa con me dicendomi che non mi sopporta più. Odi et Amo, "vedi che" non esiste amore più sincero. Mi mancherà la 'nduja che mi portavi "da giù".

Grazie Natalia per il tuo amore silenzioso che ad ognuno di noi dai. Sei stata una meravigliosa scoperta! Le notti di Roma a prenderci in giro a vicenda per i nostri occhi rimarranno indelebili nella mia testa. Dopo quella fantastica serata, tutte le volte che sento "soppressione" non riesco a non a pensare a te; cosa che inevitabilmente mi accompagnerà per molti anni.

Grazie Chiara, la mamma del gruppo. Ti ho sempre vista come esempio da seguire per perseveranza e volontà nel raggiungere i propri obiettivi. Sono molto fiera e contenta che oggi, nonostante i mille impegni e difficoltà, tu sia qua insieme a noi.

Grazie Lorenzo per avermi fatto capire che molte volte bisogna saper disinnescare. Non andare sempre a cercare la polemica, il litigio; risparmiarsi solo per ciò di cui veramente ci importa battersi. Poi che dire sei sempre stato il secchione della classe; quindi, da te si può solo che imparare. Soprattutto ti ho sempre invidiato la spigliatezza e la sicurezza che mostravi in ambulatorio.

Grazie Alessandro che sei una delle persone più buone di cuore che conosco. Tu per i tuoi amici faresti veramente di tutto. Grazie per avermi offerto un letto ogni qual volta decidessi di rimanere a Siena.

Grazie a tutti gli specializzandi che hanno reso meno amare le mattinate in ospedale. Le torte, i caffè al bar, i gossip, le pizzate, i karaoke, il nono piano; rimarranno per sempre un magnifico ricordo che mi legherà per sempre a voi.

Grazie ai miei genitori, Claudia e Alessandro, che mi hanno reso la persona che sono oggi. I tanti rimproveri che ho preso in tutti questi anni e che mi hanno sempre fatto piangere tanto, mi hanno fatto solo che bene; ad oggi, dopo questa esperienza, riconosco che sono serviti per darmi un'educazione di cui andare fieri, quella della quale tante volte mi elogiano.

Grazie ai miei nonni che mi hanno accompagnata in questo straordinario viaggio, mi hanno elogiato e spronato a fare sempre meglio. Grazie Nonna Lella e Nonno Lello che mi avete permesso di intraprendere questa strada. Grazie Nonna Gigia e Nonno Gigio che fin da piccola mi avete fatto incuriosire di questo mondo, Gigia parlandomi sempre di oculisti e Gigio perché mi affascinava tanto il suo occhio “finto”, come lo chiamavo io.

Grazie a Caro e Mez che sono sempre rimaste al mio fianco, sia in momenti bui per me ma anche in momenti splendidi come questo; non mi hanno mai abbandonata. Mi hanno preso in giro tanto dicendomi che parlavo come una “dottorressa”, che le straziavo per guardargli sempre gli occhi e a me tutto ciò non faceva altro che riempirmi enormemente il cuore.

Grazie a Te, Lucrezia. Sei sempre la prima pronta ad aiutarmi, incoraggiarmi, sostenermi. A te che sei per me non solo sorella, ma anche migliore amica, personal shopper, fotografa, cuoca, tassista, dottorressa; sei tutto. Sono veramente orgogliosa di avere una sorella come te. Il palo al quale aggrapparmi quando tira vento, la coperta calda nella quale scaldarmi quando fa freddo. Da sempre il mio esempio e il mio porto sicuro.

A Te cara *Matilde*, che dal tuo strabismo hai tirato fuori la tua più grande passione. Tutto ciò è la dimostrazione che anche dalle cose brutte possono nascere delle cose bellissime. Ad oggi sono fermamente convinta che studiare Ortottica sia stata una delle decisioni migliori della mia vita.