



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Clinica Oculistica

TESI DI LAUREA

**Impatto della chirurgia di correzione della ptosi palpebrale sulla superficie
oculare: analisi comparativa tra Levator Resection, Müller Muscle-
Conjunctival Resection, Conjunctiva-sparing Müllerectomy**

Relatore:

Prof. Michele Iester

Correlatrice:

Prof.ssa Chiara Del Noce

Candidata:

Silvia Torcello

Anno accademico 2025/2026

INDICE

CAPITOLO 1

1. Introduzione

CAPITOLO 2

2. Anatomia

2.1 Palpebre

- 2.1.1 Caratteristiche generali
- 2.1.2 Struttura
- 2.1.3 Muscolatura
- 2.1.4 Vascolarizzazione
- 2.1.5 Innervazione
- 2.1.6 Funzione delle palpebre

2.2 Apparato lacrimale

- 2.2.1 Ghiandole
- 2.2.2 Sistema escretore
- 2.2.3 Funzione

2.3 Superficie oculare

- 2.3.1 Cornea
- 2.3.2 Congiuntiva

CAPITOLO 3

3. Patologia

3.1 Ptosi palpebrale

- 3.1.1 Definizione
- 3.1.2 Classificazione
- 3.1.3 Ptosi congenita
- 3.1.4 Ptosi acquisita
- 3.1.5 Pseudoptosi

3.2 Diagnosi

- 3.2.1 Anamnesi
- 3.2.2 Test di valutazione

3.3 Terapia

- 3.3.1 Trattamento medico

- 3.3.2 Trattamento chirurgico
- 3.3.3 Interventi chirurgici
- 3.3.4 Possibili complicanze /superficie oculare

CAPITOLO 4

4. Studio sperimentale

4.1 Disegno dello studio

4.2 Analisi statistica

4.3 Risultati

- 4.3.1 Risultati MRD1
- 4.3.2 Risultati OSDI score
- 4.3.3 Risultati Scala Oxford
- 4.3.4 Risultati Schirmer test I
- 4.3.5 Risultati TBUT
- 4.3.6 Risultati Pressione intraoculare

4.4 Discussione

4.5 Conclusione

APPENDICE A

APPENDICE B

APPENDICE C

CAPITOLO 5

5. Bibliografia

RINGRAZIAMENTI

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

Nell'ambito dell'oculoplastica, la blefaroptosi involutiva rappresenta una delle patologie a maggiore incidenza. È una patologia la cui incidenza aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, rappresentando una condizione con un impatto non trascurabile nella vita dei pazienti. Il paziente affetto da blefaroptosi può riferire una riduzione del campo visivo superiore, oscurato dalla palpebra ptosica, che copre nel tempo una porzione sempre maggiore di pupilla. La riduzione del campo visivo rappresenta un importante limite nello svolgimento in autonomia delle attività quotidiane. Questo spinge il paziente ad adottare meccanismi compensatori cronici, come l'utilizzo del muscolo frontale, il sollevamento delle sopracciglia e l'inclinazione del capo, che, con il passare del tempo, possono determinare sintomi secondari associati come mal di testa, affaticamento muscolare, sintomatologia dolorosa a livello della muscolatura cervicale e frontale (1). La correzione chirurgica di tale patologia consente di ottenere un miglioramento della **qualità di vita** dopo l'intervento, come è stato valutato da alcuni studi attraverso la somministrazione di appositi questionari, che indagano attività come guardare la televisione, leggere, svolgere lavori manuali e in generale tutte quelle azioni che richiedono una concentrazione visiva per lungo tempo (1,2). Inoltre, è stato anche dimostrato come la riduzione del campo visivo comporti rischi per la **sicurezza** del paziente, considerando attività come guidare e camminare. Ogni 10% di perdita del campo visivo corrisponde a un aumento dell'8% del rischio di caduta negli adulti dopo i 65 anni (3). L'intervento di correzione della blefaroptosi può avere dunque importanti indicazioni funzionali, per garantire una maggiore sicurezza e qualità di vita dei pazienti. Tuttavia, come tutti gli interventi chirurgici, tali procedure non sono prive di possibili complicanze e in particolar modo, considerando gli stretti rapporti anatomici e il ruolo centrale delle palpebre nella protezione della superficie oculare e nel mantenimento dell'omeostasi del film lacrimale, la superficie oculare può andare incontro a sofferenza post-operatoria.

Lo scopo dello studio presentato, condotto presso la Clinica Oculistica dell'IRCCS Ospedale San Martino è quello di eseguire un'analisi comparativa tra gli interventi di Levator Resection, Müller Muscle-Conjunctival Resection, Conjunctiva-sparing Müllerectomy, analizzando l'efficacia di correzione e l'impatto dei tre interventi sulla superficie oculare dei pazienti operati.

CAPITOLO 2

2. Anatomia

2.1 LE PALPEBRE

2.1.1 CARATTERISTICHE GENERALI

Le palpebre sono strutture accessorie, mobili, fondamentali per l'occhio. Insieme alla *congiuntiva* e *all'apparato lacrimale*, svolgono un ruolo essenziale nella protezione della superficie oculare esposta, formando un apparato protettore.

Si presentano come sottili *pieghe muscolo-cutanee* che avvolgono e si modellano sulla superficie del bulbo oculare. La loro apertura e chiusura è regolata dall'apparato muscolare palpebrale; questi movimenti non solo garantiscono la protezione meccanica della superficie oculare da corpi estranei e dalla luce eccessiva, ma contribuiscono anche al mantenimento dell'omeostasi del film lacrimale e al benessere delle strutture oculari sottostanti. Pur rivestendo un ruolo centrale a livello *funzionale*, le palpebre hanno anche un'importanza significativa sul piano *psicosociale* ed *espressivo*, in quanto modulano la comunicazione non verbale e contribuiscono alla percezione emotiva nelle interazioni sociali. Alterazioni anatomiche e funzionali a carico di tali strutture possono quindi influenzare tutti questi ambiti.

Da un punto di vista anatomico si individuano la **palpebra superiore** e la **palpebra inferiore**.

La **palpebra superiore** è caratterizzata da una maggiore superficie e da un maggiore range di mobilità rispetto a quella inferiore, raggiungendo una escursione di 15 mm grazie al solo muscolo elevatore della palpebra, aggiungendo 2 mm grazie al contributo del muscolo di Müller e altri 2 mm se viene sfruttata anche l'azione del muscolo frontale (4). Quest'ultimo può assumere un'azione compensatoria nel caso di deficit dei muscoli precedenti. La palpebra superiore origina a livello del margine orbitario superiore. Durante l'elevazione, per gran parte della sua superficie viene coperta da una tasca trasversale costituita da cute, grasso e dalla componente palpebrale muscolo orbicolare. Quando è chiusa, si modella sul bulbo oculare, risultando convessa nella sua porzione inferiore; nella sua porzione superiore, invece, si individua il *solco orbito-palpebrale superiore*, sede dell'inserzione tarsale e cutanea dell'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra.

La **palpebra inferiore** è in continuità con la regione della guancia, dalla quale è delimitata dal *solco palpebrale inferiore*. I punti di congiunzione tra la palpebra superiore e inferiore prendono il nome rispettivamente di **commessura** o **canto mediale** e **commessura** o **canto laterale**. In corrispondenza del canto mediale si può individuare la **caruncola lacrimale**, una struttura ovoidale, di colore rosso/roseo, sede di ghiandole sebacee e di alcuni sottili ciglia (5).

I margini liberi delimitano la **rima palpebrale**, l'apertura attraverso la quale il segmento anteriore dell'occhio entra a contatto con l'ambiente esterno. In posizione primaria il margine palpebrale superiore si sovrappone di 2-3 mm alla porzione superiore della cornea, mentre il margine della palpebra inferiore si trova poco sotto alla giunzione corneo-sclerale.

Seguendo i margini liberi delle palpebre si possono individuare diverse strutture importanti (*Immagine 2.1*) (4).

Innanzitutto, medialmente in ciascuna palpebra si incontra la **papilla lacrimale**, al cui apice si osserva il **punto lacrimale**, ossia l'orifizio del canalicolo lacrimale. La papilla permette di suddividere il margine palpebrale in una *porzione lacrimale*, medialmente e una *porzione ciliare*, laterale. Inoltre, lungo il margine libero è presente il **solco intermarginale** (*grey line*) che separa le ciglia, individuabili anteriormente, dagli orifizi delle ghiandole del Meibomio. Inoltre, le ciglia sono associate a strutture ghiandolari, le **ghiandole di Zeis**. Sempre in tale regione, a livello cutaneo, si osservano le **ghiandole di Moll** e le **ghiandole sebacee ciliari**.

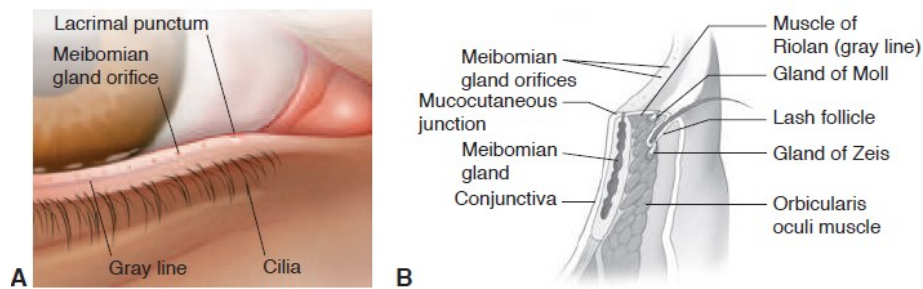


Immagine 2.1 Rappresentazione delle principali strutture individuabili nel margine libero palpebrale

2.1.2 STRUTTURA

Da un punto di vista istologico la regione palpebrale è composta da strati sovrapposti (*Immagine 2.2*).

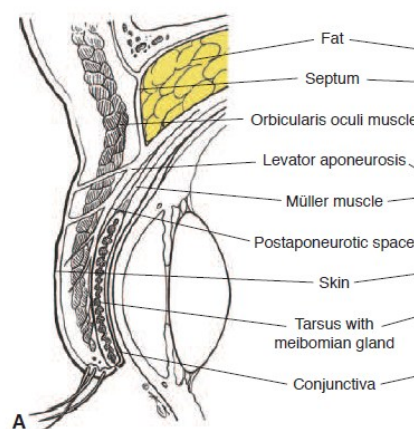


Immagine 2.2 Sezione sagittale degli strati palpebrali

Dallo strato più superficiale a quello più profondo si individuano:

- **Cute e tessuto sottocutaneo**

Le palpebre sono provviste di un sottile strato *cutaneo* contenente **ghiandole sebacee** e **sudoripare** e di un sottile strato di tessuto *connettivo lasso*, con la particolarità di essere privo di tessuto adiposo sottocutaneo.

- **Muscolo orbicolare**

Il muscolo orbicolare dell'occhio partecipa in modo significativo al movimento di chiusura delle palpebre. Subito sotto alle fibre muscolari si può individuare un ulteriore sottile strato di *tessuto connettivo sottomuscolare*.

- **Setto orbitale**

Il setto orbitale, insieme al tarso, rappresenta il principale elemento dello **scheletro fibroso**. È costituito da *tessuto connettivo denso*; si può considerare una estensione del periostio che circonda l'orbita. Origina dal tetto e dal pavimento dell'orbita. Il setto della palpebra superiore, nella sua porzione inferiore, si fonde con l'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra.

- **Grasso orbicolare**

Il grasso orbicolare è disposto posteriormente al setto orbitale, davanti all'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra superiore (palpebra superiore) e alla fascia capsulopalpebrale (palpebra inferiore).

- **Muscoli retrattori della palpebra**

I muscoli retrattori della palpebra superiore sono il **muscolo elevatore della palpebra superiore** e il **muscolo tarsale superiore**, detto **muscolo di Müller**. Sulla palpebra inferiore agiscono invece il **muscolo tarsale inferiore** e la **fascia capsulopalpebrale**, che corrisponde all'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra superiore. Con la loro contrazione consentono l'ampiamiento della rima palpebrale.

- **Tarso**

Il tarso è *tessuto connettivo denso* adeso al margine orbitale tramite il *setto orbitale* e il **tendine palpebrale** (cantale) **mediale** e **laterale** (*Immagine 2.3 (6)*), che originano dalle estremità mediale e laterale del tarso. In particolare, il **tendine cantale mediale** origina dalle *fibre presettali e pretarsali del muscolo orbicolare dell'occhio*, mentre quello **laterale** è costituito da *tessuto connettivo denso* originante dai margini laterali del tarso superiore e inferiore. Si può individuare una lamina tarsale superiore e una inferiore; esse forniscono supporto e resistenza alla palpebra stessa, oltre a

determinarne la forma. La lamina tarsale superiore prende rapporto con l'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra.

Nello spessore del tarso trovano sede le **ghiandole del Meibomio** (ghiandole tarsali).

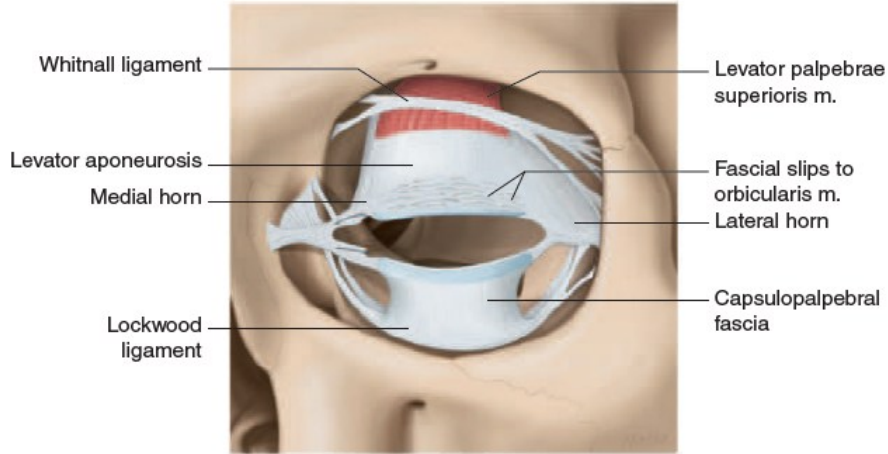


Immagine 2. 3 Scheletro fibroso palpebrale: Tarso, inserzione muscolo elevatore della palpebra e sistema legamentoso

- **Congiuntiva**

La congiuntiva è una membrana mucosa di rivestimento della superficie oculare. La porzione palpebrale della congiuntiva inizia a livello della giunzione mucocutanea e riveste lo strato più interno della palpebra.

2.1.3 MUSCOLATURA PALPEBRALE

Nella palpebra superiore e nella palpebra inferiore sono presenti muscoli da cui dipendono il movimento di *retrazione*, ossia l'ampliamento della rima palpebrale e fibre muscolari che controllano invece la *chiusura* delle palpebre e quindi la riduzione dell'ampiezza della rima palpebrale.

MUSCOLI RETRATTORI

- **Muscolo elevatore della palpebra superiore**

Il muscolo elevatore della palpebra superiore è un muscolo striato che ha inserzione prossimale a livello dell'apice orbitario della piccola ala dello sfenoide. Attorno al muscolo elevatore è presente un sottile strato di fibre elastiche, ossia il *legamento trasverso superiore di Whitnall*, con funzione di supporto strutturale. L'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra ha molteplici inserzioni a livello palpebrale e orbitale. Si suddivide in due fasci, uno anteriore e uno posteriore. Il primo ha inserzione distale a livello del setto orbitario, sottocutaneo, contribuendo in parte alla formazione della *piega palpebrale superiore*. La porzione inferiore, invece, si inserisce a livello del tarso. Il muscolo elevatore

della palpebra è innervato dalla divisione superiore del muscolo oculomotore (III nervo cranico) e consente di elevare la palpebra di circa 15 mm (4).

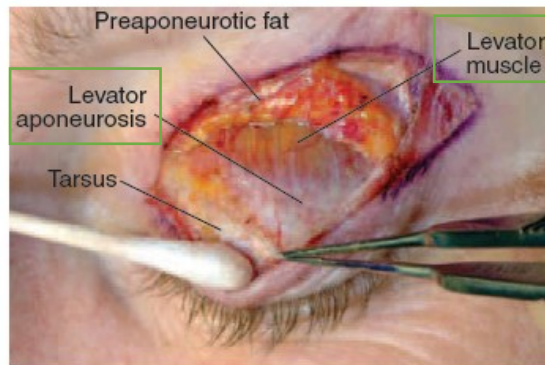


Immagine 2. 4 Muscolo elevatore della palpebra superiore e aponeurosi, Tratta da American Academy of ophthalmology- Oculofacial Plastic and Orbital Surgery; Pag. 179.

- Muscolo di Müller

Il muscolo tarsale superiore (di Müller) origina dalla superficie inferiore del muscolo elevatore della palpebra. È un muscolo costituito da fibre muscolari lisce e contribuisce al movimento di elevazione della palpebra, garantendo una escursione di 2 mm circa (4). Origina dalla superficie posteriore del muscolo elevatore e si inserisce sul bordo superiore del tarso. Decorre posteriormente all'aponeurosi del muscolo elevatore. È innervato da fibre post-gangliari del sistema nervoso simpatico, originanti dal ganglio cervicale superiore; questa innervazione lo rende suscettibile al test con la fenilefrina, farmaco simpaticomimetico utilizzato nell'iter diagnostico.

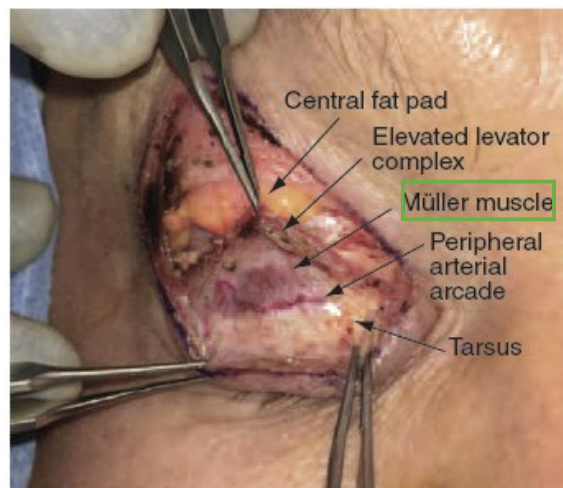


Immagine 2. 5 Muscolo di Müller, Tratta da American Academy of ophthalmology- Oculofacial Plastic and Orbital Surgery; Pag. 180.

- Muscolo tarsale inferiore

In modo analogo al muscolo tarsale superiore, il muscolo tarsale inferiore è formato da fibre di muscolatura liscia ed è innervato da fibre simpatiche provenienti dal ganglio cervicale superiore. Si inserisce tramite fasce fibrose e la fascia *capsulopalpebrale* al tarso inferiore.

MUSCOLO PROTRATTORE

- Muscolo orbicolare dell'occhio

Il muscolo orbicolare dell'occhio è un muscolo striato innervato dal nervo facciale (VII nervo cranico). È costituito da fibre che circondano la rima palpebrale e si estende anche nelle regioni adiacenti, temporale anteriore, della guancia e sopraciliare (7). Si possono individuare due porzioni, una parte *palpebrale*, suddivisa a sua volta in *pretarsale* e *presettale* e una parte *orbitaria*. La prima è prevalentemente coinvolta nel movimento involontario di blinking (ammicciamento), la seconda nella chiusura volontaria e forzata della palpebra. Inoltre, soprattutto la componente presettale, contribuisce ai movimenti orizzontali e di stabilizzazione della palpebra (8). Alcune fibre della porzione superiore si fondono con la componente frontale del muscolo occipitofrontale e con il muscolo corrugatore del sopracciglio. Infine, fasci mediali, che vengono talvolta definiti come *porzione lacrimale* del muscolo orbicolare prendono rapporto con la fascia del sacco lacrimale, avvolgendoli; questa contribuisce, durante la chiusura della palpebra, al drenaggio lacrimale.

A livello della palpebra superiore, sul muscolo orbicolare, si inserisce, inoltre, il muscolo elevatore della palpebra superiore.

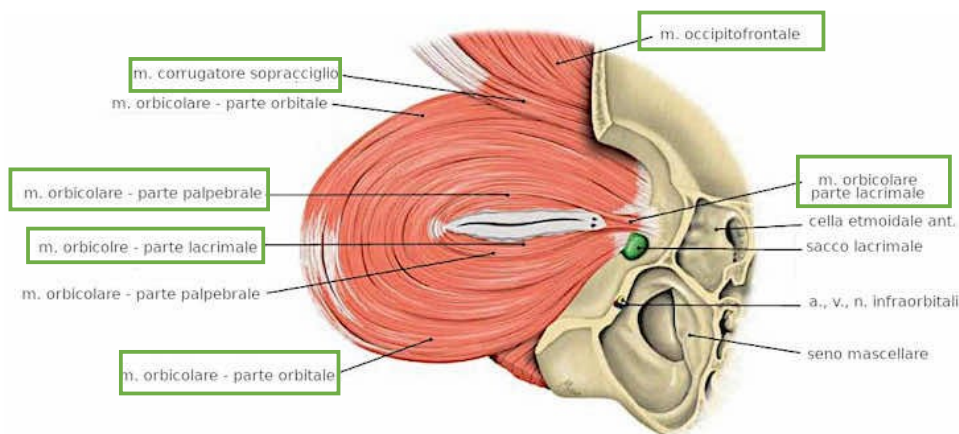


Immagine 2. 6 Muscolo orbicolare dell'occhio nelle sue componenti.

2.1.4 VASCOLARIZZAZIONE PALPEBRALE

Arterie

La vascolarizzazione arteriosa delle palpebre è costituita da una rete anastomotica tra rami della *arteria carotide interna ed esterna*. In particolare, si individua l'**arcata palpebrale superiore** e quella **inferiore**, che derivano prevalentemente dalla **arteria palpebrale laterale e mediale**, rami terminali rispettivamente della *arteria lacrimale e oftalmica*. Inoltre, sono presenti *arterie accessorie* che originano dalla **arteria sopraorbitale**, nella palpebra superiore e in quella **infraorbitale** nella palpebra inferiore, dalla **arteria dorsale del naso** medialmente e dalla **arteria lacrimale** lateralmente; sono tutti rami dell'*arteria oftalmica*. Infine, contribuiscono l'**arteria angolare** e l'**arteria temporale superficiale**, rispettivamente ramo terminale della arteria facciale e dell'*arteria carotide esterna*.

Vene

Il drenaggio venoso è composto da due reti: una **rete superficiale** e una **rete profonda**. La prima, attraverso vene come ad esempio la *vena angolare*, la *vena palpebrale superiore* e la *vena sopraorbitaria*, contrae anastomosi sia con le vene temporali superficiali, lateralmente che sono in connessione, dunque, con la **vena giugulare esterna**, sia con la vena facciale, medialmente, affluente della **vena giugulare interna**. Il sistema *profondo*, invece, attraverso la *vena oftalmica superiore* drena nel **seno cavernoso** (Immagine 2.7).

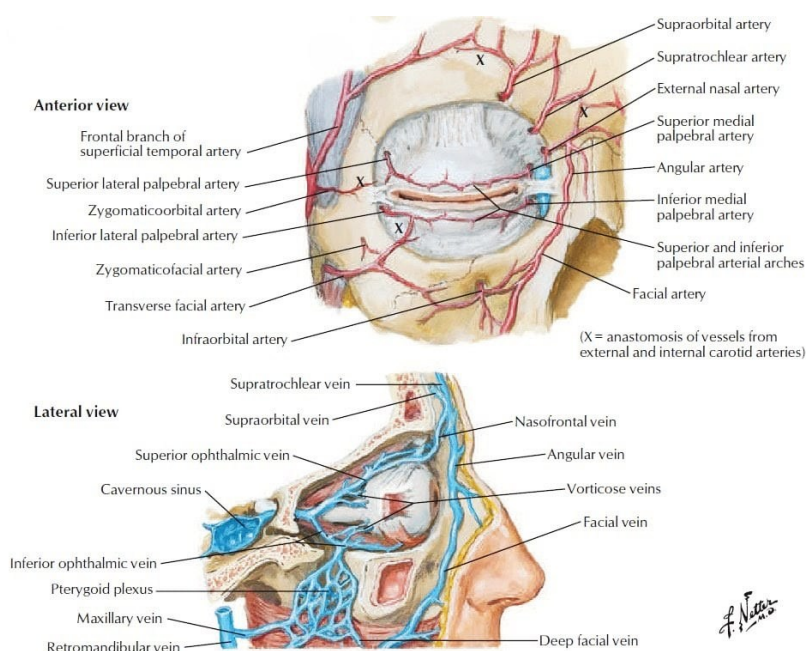


Immagine 2.7 Arterie e vene delle palpebre, Tratta da F.H. Netter, M.D., Atlante di anatomia Umana, 7ª edizione Edra, 2019; pag.99.

Sistema linfatico

I *vasi linfatici* decorrono paralleli al sistema venoso. Si possono dividere dunque in due reti, una **superficiale** e una **profonda**, che si divide a sua volta anteriormente e posteriormente al tarso. La rete superficiale è deputata al drenaggio della cute e del muscolo orbicolare dell'occhio, mentre la rete profonda le restanti strutture. I **dotti collettori** possono infine essere distinti in un gruppo *laterale* che drena nei **linfonodi preauricolari** e **parotidei profondi** e in un gruppo *mediale*, che si getta nei **linfonodi sottomandibolari**(Immagine 2.8(4)).

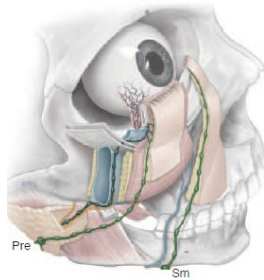


Immagine 2. 8 Drenaggio linfatico

2.1.5 INNERVAZIONE PALPEBRALE

A livello palpebrale sono presenti sia rami motori, sia rami sensitivi, sia rami del sistema nervoso autonomo.

Nervi motori

Il muscolo orbicolare dell'occhio è innervato da rami del nervo facciale (VII nervo cranico). Il muscolo elevatore della palpebra superiore è innervato da rami del nervo oculomotore (III nervo cranico).

Nervi sensitivi

I nervi deputati alla sensibilità della palpebra superiore originano dalla branca oftalmica (V1) del nervo trigemino (V nervo cranico). La branca mascellare (V2) invece, fornisce l'innervazione sensitiva per la palpebra inferiore attraverso il *nervo infraorbitale* che emerge dal forame infraorbitario (Immagine 2.9).

Sistema nervoso autonomo

Il muscolo tarsale inferiore e il muscolo tarsale superiore (Muscolo di Müller) sono innervati da fibre postgangliari del sistema nervoso autonomo.

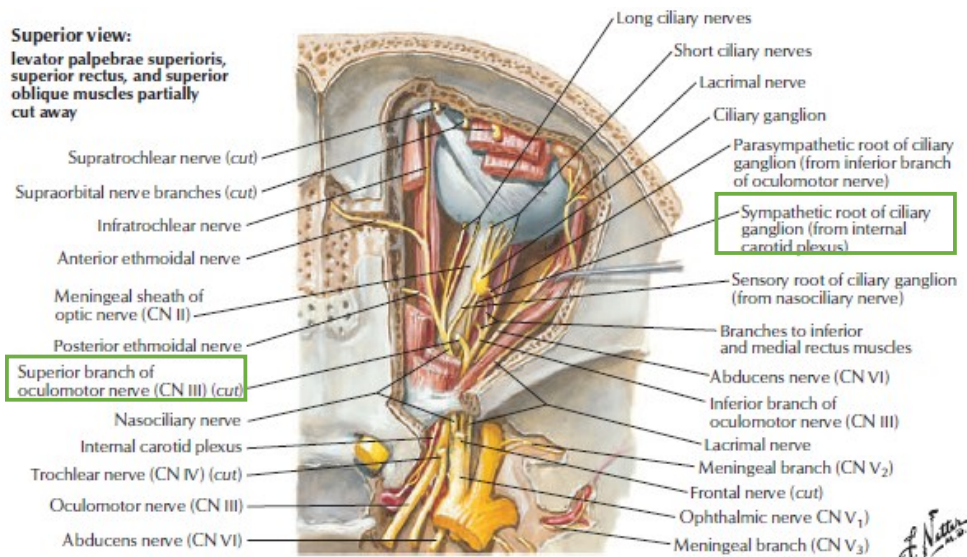


Immagine 2 9 Innervazione motoria, Tratta da F.H. Netter, M.D., Atlante di anatomia Umana, 7^oedizione Edra, 2019; p.97

2.1.6 FUNZIONE DELLE PALPEBRE

Il sistema palpebrale svolge molteplici ruoli con lo scopo di proteggere l'occhio:

- Protegge la superficie oculare da corpi esterni e dai traumi agendo da **barriera meccanica**;
- L'apertura e chiusura delle palpebre consentono di rimuovere i **detriti** rimasti intrappolati nel film lacrimale.
- Protegge l'occhio da **luci** troppo intense regolando l'entità della apertura della rima palpebrale.
- Garantisce l'**omeostasi del film lacrimale** che riveste la superficie oculare. Il movimento palpebrale permette il rinnovamento, il turnover, il drenaggio e la distribuzione del film lacrimale.

2.2 APPARATO LACRIMALE

L'apparato lacrimale è costituito da una **porzione ghiandolaire**, deputata alla produzione delle lacrime e da un **sistema escretore**, che drena tale secreto.

2.2.1 GHIANDOLE

- **Ghiandola lacrimale principale e accessorie:** la *ghiandola lacrimale principale* è localizzata in una depressione (*fossa lacrimale*) dell'osso frontale. Sottili dotti escretori di numero variabile (8-12) drenano la ghiandola a livello del fornice congiuntivale. È una ghiandola bilobata, esocrina a secrezione acquosa che contribuisce dunque alla produzione dello strato mucoacquoso del film lacrimale, insieme a lisozima, lattoferrina e immunoglobulina A. Con l'avanzare dell'età si può assistere a un'involuzione di tale ghiandola, che può dunque contribuire alla sindrome dell'occhio secco. La produzione lacrimale può essere stimolata dall'irritazione della superficie oculare grazie a un meccanismo ad arco riflesso ad opera della branca oftalmica del nervo trigemino (V1). **Le ghiandole accessorie di Krause e Wolfring**, analoghe per funzione e istologia alla principale, sono localizzate invece a livello del margine tarsale e fornici.
- **Ghiandole del Meibomio:** (ghiandole tarsali): sono localizzate, in numero di 20-40, nello spessore del tarso, perpendicolari al margine palpebrale. Da un punto di vista istologico sono ghiandole sebacee modificate il cui secreto contribuisce alla stabilità del film lacrimale e contrasta la sua evaporazione.
- **Ghiandole di Zeis:** sono ghiandole sebacee di piccole dimensioni associate alle ciglia.
- **Ghiandole di Moll:** sono ghiandole sudoripare apocrine associate alla cute palpebrale. Insieme alle ghiandole di Zeis contribuiscono allo strato più superficiale del film lacrimale, contrastando la sua evaporazione.

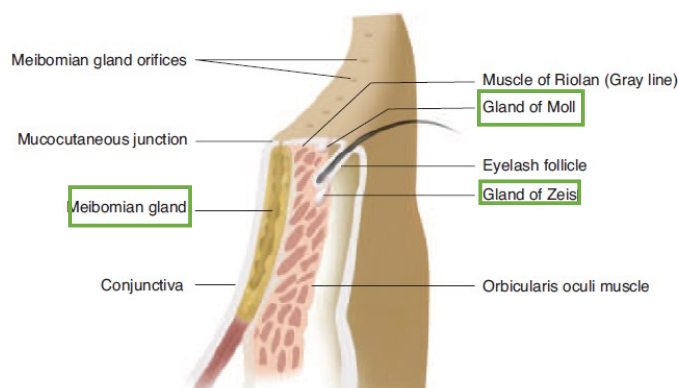


Immagine 2. 10 Sezione margine palpebrale. Tratta da American Academy of ophthalmology- Oculofacial Plastic and Orbital Surgery; Pag. 117

2.2.2 SISTEMA ESCRETTORE

Solo circa il 10% del film lacrimale è eliminato tramite l'evaporazione (6); il sistema escretore permette di condurre la quota di film lacrimale da eliminare dalla superficie oculare fino alla cavità nasale. Medialmente, lungo il margine palpebrale, sia superiore sia inferiore, sono presenti i **punti lacrimali (punctum)** all'apice delle **papille lacrimali**. Queste aperture conducono ai **canalicoli lacrimali superiori e inferiori** che convergono a livello del **canale lacrimale comune**, il quale si apre nel **sacco lacrimale**, messo in comunicazione con le cavità nasali, al di sotto del turbinato inferiore, dal **dotto nasolacrimale**.

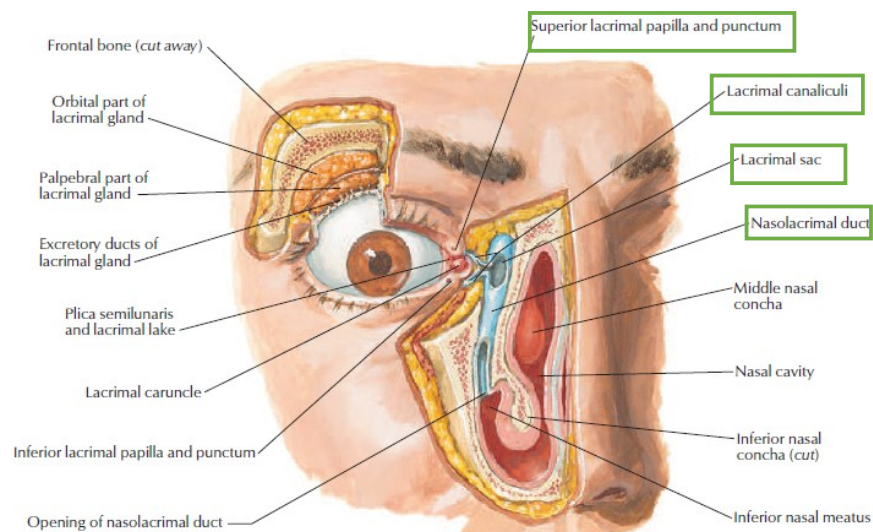


Immagine 2. 11 Apparato lacrimale Tratta da F.H. Netter, M.D., Atlante di anatomia Umana, 7ª edizione Edra, 2019; p.95

2.2.3 FUNZIONE

Il film lacrimale ricopre la cornea e la congiuntiva, ossia la superficie oculare. È composto da tre principali componenti, *mucosa*, *acquosa* e *lipidica*, distribuiti in tre strati (*Immagine 2.12(10)*). Dallo strato più superficiale a quello più profondo si individua:

- **Strato lipidico:** protegge il film lacrimale dall'evaporazione e lo stabilizza. È secreto dalle ghiandole di Meibomio. A ogni apertura e chiusura delle palpebre il film lacrimale viene distribuito uniformemente sulla superficie oculare, in modo tale che nessuna porzione della superficie rimanga sprovvista di tale importante strato.
- **Strato mucoacquoso:** è lo strato intermedio idrofilo che dà consistenza gelatinosa al film lacrimale. È secreto dalla ghiandola lacrimale principale e da quelle accessorie; si aggiunge anche il contributo delle cellule caliciformi congiuntivali. È costituito da acqua e da alcuni elementi solubili e insolubili come elettroliti, peptidi, proteine e metaboliti di piccole dimensioni (10).

- **Strato interno:** è secreto dalle cellule caliciformi e dalle cellule dell'epitelio corneale e congiuntivale. È ricco di glicoproteine ad alto peso molecolare, media il rapporto tra lo strato mucoacquoso e la superficie oculare.

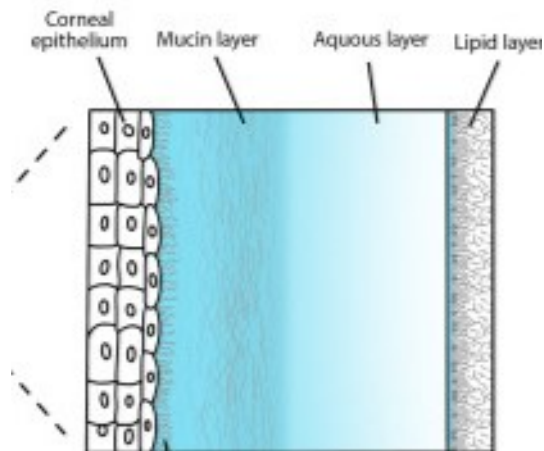


Immagine 2. 12 Apparato lacrimale Tratta da F.H. Netter, M.D., Atlante di anatomia Umana, 7ª edizione Edra, 2019; pag. 95.

Il mantenimento di tale struttura e composizione è fondamentale, in quanto il film lacrimale svolge diverse funzioni essenziali:

- **Lubrifica la congiuntiva e la cornea:** la componente acquosa e lipidica permettono di attenuare l'attrito con la superficie oculare e dunque consentono un corretto scivolamento delle palpebre.
- **Permette gli scambi di soluti e ossigeno:** attraverso la componente acquosa che contiene diversi elementi come amminoacidi, elettroliti, proteine l'occhio mantiene il suo trofismo. Inoltre, viene ossigenato e idratato.
- **Ha un ruolo di protezione antimicrobica** per la superficie oculare, oltre alla funzione di **protezione meccanica** e di **detersione da corpi estranei**, in quanto intrappola e rimuove gli eventuali corpuscoli.
- Infine, rappresenta un importante **punto di rifrazione** per la differenza dell'indice di rifrazione aria-film lacrimale.

Le alterazioni del film lacrimale possono essere distinte in disturbi *quantitativi* o *qualitativi*; nel secondo caso a loro volta, possono dipendere da una distribuzione *inefficace sulla superficie oculare*, da *irregolarità corneali* o da un *alterato rapporto palpebra-globo oculare*(4). La presenza di alterazioni del film lacrimale ha importanti ripercussioni **sull'integrità della superficie oculare**.

2.3 SUPERFICIE OCULARE

La superficie oculare è costituita dalla **cornea** e dalla **congiuntiva**.

2.3.1 CORNEA

La cornea è un tessuto avascolare, trasparente, organizzato in 5 strati, dal più superficiale al più profondo (Fig. 2.13);

1. Epitelio squamoso non cheratinizzato

È uno strato idrofobico composto da cellule epiteliali squamose caratterizzato dalla presenza di tight junctions che impediscono la diffusione del liquido lacrimale negli strati sottostanti.

2. Strato di Bowman

È uno strato acellulare caratterizzato da fibrille di collagene disposte irregolarmente; contribuisce alla forma della cornea.

3. Stroma

Rappresenta lo strato di maggiore spessore. È composto da cheratociti, fibre di collagene e matrice extracellulare. L'elevato contenuto idrico dello stroma contribuisce al mantenimento della trasparenza della struttura corneale.

4. Membrana di Descemet

La membrana di Descemet costituisce la membrana basale dell'endotelio corneale, ossia lo strato più profondo della cornea. È formata da elementi collagene e non collagene; il suo spessore aumenta con l'avanzare dell'età.

5. Endotelio

L'endotelio corneale è un monostrato di cellule a morfologia esagonale. Ha un ruolo centrale nel mantenimento dell'idratazione corneale e nella regolazione della deturgescenza corneale, tramite scambi ionici e osmotici tra lo stroma corneale e l'umor acqueo, situato posteriormente alla cornea. Regola anche il passaggio dei nutrienti e delle macromolecole provenienti sempre dall'umor acqueo, contribuendo così alla nutrizione e alla funzionalità dell'intera struttura corneale.

La cornea è un tessuto riccamente innervato da rami del nervo ciliare lungo (V1). La nocicezione della superficie oculare è strettamente connessa con il sistema lacrimale e con il muscolo orbicolare dell'occhio, regolando così la **lacrimazione riflessa** e l'**ammiccamento**.

La cornea riceve ossigeno grazie al film lacrimale, che permette all'ossigeno, presente in aria ambiente e fornito dalla vascolarizzazione palpebrale, di raggiungere i tessuti corneali. I nutrienti e le macromolecole, invece, provengono dall'umore acqueo.

Insieme al film lacrimale, la cornea costituisce la **superficie refrattiva anteriore**, contribuendo da sola per circa 2/3 del potere refrattivo totale dell'occhio.

Alla periferia della cornea si individua il **limbus**, detto anche *giunzione corneo-sclerale*. Più nel dettaglio, il limbus rappresenta la zona di transizione tra la cornea e la sclera, ossia la struttura che riveste i restanti 5/6 della superficie oculare; qui avviene la fusione tra la cornea e la congiuntiva bulbare.

Il limbus, inoltre, è la sede delle *cellule staminali corneali*, responsabili dell'omeostasi e del rinnovamento dell'epitelio corneale.

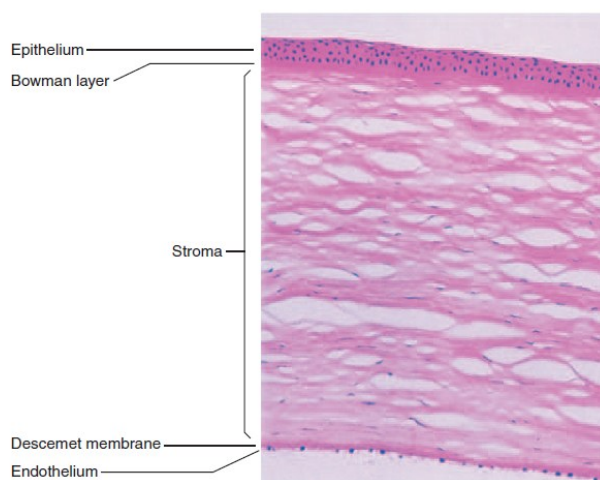


Immagine 2. 13 I 5 strati corneali. Tratta da American Academy of ophthalmology- External Disease and cornea; Pag. 9

2.3.2 CONGIUNTIVA

La congiuntiva è una membrana mucosa costituita da epitelio squamoso pluristratificato non cheratinizzato che riveste la superficie oculare e il margine interno delle palpebre. Può essere distinta in tre porzioni, **palpebrale**, **bulbare** e **fornici congiuntivali** (4).

La **congiuntiva palpebrale** si estende strettamente adesa al tarso sottostante e può essere a sua volta distinta in tre porzioni: *marginale*, *tarsale*, *orbitale*. Ha origine a livello della *giunzione mucocutanea*, ossia il punto di passaggio a livello del margine palpebrale dall'epitelio squamoso pluristratificato della cute palpebrale a quello squamoso pluristratificato non cheratinizzato della congiuntiva; riveste poi l'intera superficie interna delle palpebre, fino a raggiungere la regione dei **fornici**. Qui la congiuntiva palpebrale forma una struttura a cul-de-sac, che prosegue nella porzione di congiuntiva bulbare.

A livello mediale possono essere individuate due strutture congiuntivali importanti, la **caruncola** e la **plica semilunare**.

La **congiuntiva bulbare**, invece, ricopre tutto il bulbo oculare, conservando mobilità fino al *limbus*, dove si inserisce, adesa alla capsula di Tenone.

L'epitelio congiuntivale è caratterizzato dalla presenza anche di cellule caliciformi mucipare, a maggiore densità nella regione della caruncola e della plica semilunare, che contribuiscono alla produzione dello strato muco-acquoso del film lacrimale.

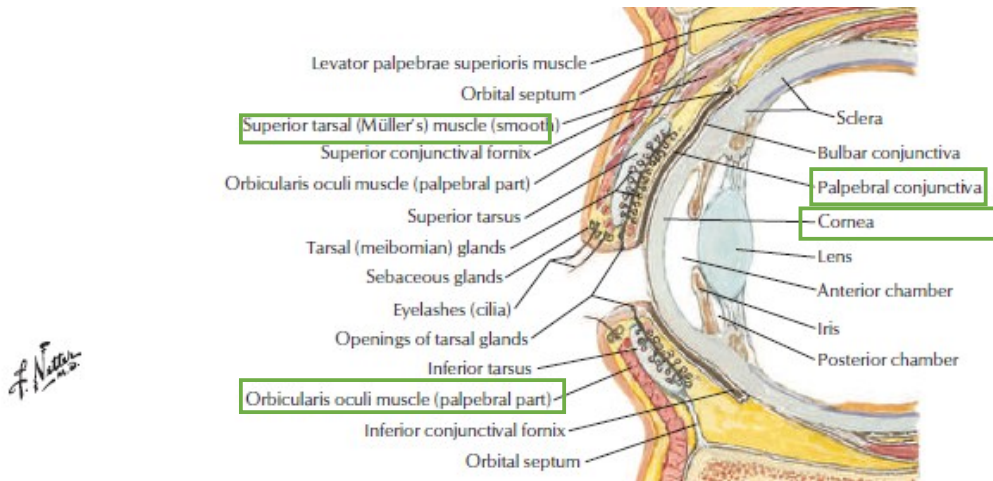


Immagine 2. 14 Congiuntiva; lacrimale Tratta da F.H. Netter, M.D., Atlante di anatomia Umana, 7°edizione Edra, 2019; pag.94.

CAPITOLO 3

3. Patologia

3.1 BLEFAROPTOSI

La ptosi palpebrale è una patologia a elevata incidenza, che si caratterizza per il dislocamento verso il basso della palpebra superiore con conseguente riduzione reversibile della vista. Può determinare una limitazione nelle attività quotidiane, con un maggiore interessamento nelle attività che richiedono uno sguardo verso il basso. La posizione palpebrale è dipendente da fattori sia anatomici sia neuromuscolari. Da un punto di vista muscolare, l'elevazione della palpebra superiore è garantita dall'azione di due muscoli, il **muscolo elevatore della palpebra** e il **muscolo tarsale superiore** (muscolo di Müller), la cui disfunzione può quindi essere causa del processo di ptosi.

3.1.1 *Epidemiologia*

Da un punto di vista epidemiologico la ptosi palpebrale può essere riscontrata in tutte le fasce di età, con notevole variabilità legata sia all'etnia sia all'eziologia. La ptosi *congenita* rappresenta la forma più frequente nella popolazione pediatrica, mentre la forma *acquisita* prevale negli adulti, con un incremento dell'incidenza con l'avanzare dell'età. Infine, diversi studi, sia nella popolazione orientale (11), sia nella popolazione caucasica (12), hanno evidenziato come la ptosi palpebrale rappresenti il disturbo più frequentemente riscontrato nell'ambito dell'oculoplastica.

3.1.2 *Classificazione*

La blefaroptosi può essere una patologia a interessamento *monolaterale* o *bilaterale* e viene classificata in base all'*epoca di insorgenza* e alla sua *eziologia* in ptosi **congenita** o **acquisita**.

L'insorgenza può essere *acuta* o *cronica* e la ptosi potrà essere *progressiva* o *stabile*.

La classificazione eziologica della ptosi palpebrale ha un ruolo fondamentale nel guidare la diagnosi clinica e le scelte terapeutiche più adeguate; per questo motivo vengono individuate ulteriori *sottoclassi*, suddividendo quindi la ptosi in: **miogenica**, **aponeurotica**, **neurogena**, **meccanica** o **traumatica** (6).

3.1.3 *Ptosi congenita*

La ptosi congenita è presente dalla nascita o nel primo anno di età. È frequentemente causata dalla **disgenesia del muscolo elevatore della palpebra**. Può essere, come più frequentemente accade, *sporadica* oppure *a trasmissione ereditaria*. Inoltre, la ptosi può comparire come fenomeno isolato, oppure essere associata ad altre manifestazioni, sistemiche o oculari, come la disfunzione di altri muscoli extraoculari, anomalie dello sviluppo del sistema nervoso o della funzione della vista (13). È importante

la correzione di tale forma di ptosi, in quanto è stata individuata come causa di ambliopia da privazione di stimolo (14).

3.1.4 Ptosi acquisita

La ptosi acquisita, per definizione, compare dopo la nascita; l'età di insorgenza rappresenta un dato molto importante, in quanto indirizza sul possibile meccanismo patogenetico alla base.

- **Ptosi involutiva:** è spesso detta anche *ptosi aponeurotica* e rappresenta la causa più frequente di ptosi palpebrale acquisita. La sua incidenza aumenta con l'avanzare dell'età e può essere aggravata da diversi fattori di rischio, tra cui la chirurgia oculare e palpebrale. In questa forma, il muscolo elevatore della palpebra può mantenere la sua funzione e durante la valutazione clinica la ptosi si aggrava con lo sguardo rivolto verso il basso. La diagnosi di questa forma è tipicamente di esclusione.

- **Ptosi neurogena:** nonostante esistano forme neurogene congenite, le forme acquisite, secondarie a fenomeni ischemici o compressivi, sono più frequenti. La ptosi palpebrale in questi casi è tipicamente secondaria a patologie a carico del *nervo oculomotore* (III nervo cranico) o a *carico del sistema nervoso autonomo ortosimpatico*, rispettivamente responsabili, a livello palpebrale, dell'innervazione del muscolo elevatore della palpebra e del muscolo di Müller. La **Sindrome di Claude- Bernard- Horner**, ad esempio, è una rara condizione che si verifica a causa della lesione delle vie simpatiche cervicali ed è clinicamente caratterizzata da ptosi associata a miosi e anidrosi ipsilaterali.

Nel sospetto di forme neurogene è importante la ricerca di alterazioni del *diametro pupillare* e dei *movimenti extraoculari* per ricercare deficit neurologici associati a completamento del quadro clinico.

- **Ptosi miogenica:** la ptosi miogenica può essere manifestazione di *distrofie*, *miopatie primitive*, sporadiche o ereditarie, o *secondarie* che coinvolgono i muscoli extraoculari, tra cui il muscolo elevatore della palpebra superiore.

La **miastenia gravis** è un'importante patologia autoimmune della giunzione neuromuscolare, che in oltre l'85% dei pazienti ha un esordio con sintomatologia oculare (*Miastenia Gravis oculare*) (15). È caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi rivolti contro il recettore dell'acetilcolina e i muscoli più frequentemente coinvolti sono la muscolatura extraoculare, il muscolo orbicolare dell'occhio e l'elevatore della palpebra superiore. Ne consegue che la *diplopia* e la *ptosi palpebrale* (unilaterale o bilaterale) sono tra i sintomi di più frequente riscontro.(16). L'andamento

ingravescente nel corso della giornata della sintomatologia suggerisce un sospetto clinico significativo; devono essere eseguiti specifici test per escludere o confermare la diagnosi.

- **Ptosi meccanica:** deriva da un peso eccessivo della struttura palpebrale rispetto all'azione muscolare (17). Tra le possibili cause si possono riscontrare: lesioni tumorali, calazi, esiti cicatriziali.
- **Ptosi traumatica:** può essere causata da traumi a carico dell'aponeurosi o del muscolo stesso nel contesto sia di lacerazioni a carico del tessuto palpebrale sia di altri traumi facciali e/o orbitari. Possono essere coinvolte anche le strutture nervose che controllano la contrazione dei muscoli retrattori. È dunque importante valutare sempre il coinvolgimento anche delle strutture limitrofe.

3.1.5 *Pseudoptosi*

Nella valutazione del paziente con ptosi è importante distinguere i casi di pseudoptosi (18), ossia condizioni come la dermatocalasi, quindi l'eccesso di cute palpebrale, oppure anche alterazioni come enoftalmo, esoftalmo controlaterale (15) o la retrazione verticale della palpebra controlaterale, che mimano una condizione di ptosi e necessitano di approcci medico-chirurgici diversi.

3.1.6 *Ptosi involutiva*

Concentrandoci ora sulla **ptosi involutiva**;

- *Fattori di rischio*

Numerosi studi hanno individuato alcuni dei fattori più frequentemente associati alla ptosi involutiva (18), tra i quali:

- **Età**

La ptosi involutiva è stata strettamente correlata, attraverso numerosi studi, alla senescenza tissutale dell'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra e del muscolo elevatore stesso. In uno studio condotto nel Regno Unito, in una popolazione stratificata per età a partire dai 50 anni, si è osservata una crescita percentuale di prevalenza della ptosi nei gruppi di età via via più avanzata, passando dal 2.4% nella fascia tra i 50-59 anni, al 20.8% nei pazienti ≥ 70 anni (19). Analogamente, in uno studio condotto a Singapore è stato osservato come la forma involutiva fosse la più frequente del campione osservato e l'età media fosse 62 anni.

- **Diabete (20,21)**
- **Ipertensione (20,21)**
- **BMI elevato (21)**
- **Anamnesi positiva per patologie cardiovascolari (21).**

- **Utilizzo di lenti a contatto**

Il meccanismo fisiopatologico ipotizzato è il **microtraumatismo cronico** associato al posizionamento e rimozione della lente; questo porta a una maggiore lassità e discontinuità del muscolo elevatore della palpebra e del muscolo di Müller (22).

- **Fenomeni irritativi e sfregamento oculare:**

Lo studio ha evidenziato come lo sfregamento cronico possa essere responsabile della disinserzione dell'aponeurosi, di un suo allungamento, con ripercussioni anche sul muscolo di Müller. Quando il trigger lesivo perdura nel tempo, si superano le capacità compensatorie del sistema, determinando così una blefaroptosi clinicamente visibile (23).

- **Chirurgia oculare e palpebrale**

La ptosi può essere una complicanza post-chirurgica e si distinguono forme **persistenti** o **transitorie**. La forma persistente può essere conseguenza di *traumi diretti a livello tarsale*, dell'utilizzo dello *speculum rigido*, che può causare distacco dell'aponeurosi dal piatto tarsale o deiscenza dell'aponeurosi stessa o anche dell'utilizzo di *mitomicina c* nella chirurgia del glaucoma. Le forme transitorie, spesso legate a edema o ematomi post-operatori, tendono ad avere una risoluzione spontanea o favorita da trattamenti topici, a differenza delle forme persistenti che possono richiedere un intervento chirurgico.

- *Fisiopatologia*

La ptosi involutiva ha una patogenesi multifattoriale che comprende sia *meccanismi di degenerazione aponeurotica* - dai cui deriva il termine ptosi aponeurotica-, sia *meccanismi di degenerazione muscolare*. Nel primo caso, la **deiscenza**, **l'allungamento** dell'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra superiore, o una vera e propria **disinserzione** di quest'ultima dal tarso, impediscono al muscolo elevatore, comunque funzionante, di completare il movimento. Ne consegue dunque un'alterazione della catena di trasmissione tra l'aponeurosi e il muscolo elevatore.

Con l'avanzare dell'età e la possibile concomitanza di fattori di rischio metabolici e cardiovascolari, si assiste anche a *cambiamenti degenerativi del muscolo elevatore della palpebra*, come ad esempio l'infiltrazione adiposa del muscolo (24). In questi casi, il muscolo elevatore stesso diventa dunque meno efficiente nella retrazione palpebrale.

3.2 DIAGNOSI

La diagnosi di ptosi palpebrale è un processo complesso e articolato in più fasi che portano all'esclusione delle diverse eziologie, come forme neurogene e miogeniche, condizioni di pseudoptosi, per arrivare così a una diagnosi di esclusione di **ptosi involutiva**. Questo passaggio è molto importante, in quanto ciascuna forma ha percorsi terapeutici e risvolti prognostici differenti.

Oltre alla diagnosi della blefaroptosi, in questo capitolo, viene approfondita anche la *valutazione della superficie oculare*, una parte della fase diagnostica di interesse dello studio (Capitolo 4), ma anche un aspetto importante che l'oculista deve valutare in vista di un possibile intervento chirurgico di correzione della blefaroptosi.

3.2.1 Anamnesi

- Età del paziente;
- **Anamnesi patologica prossima**

La ricostruzione della storia evolutiva della ptosi palpebrale e della sintomatologia riferita rappresenta un passaggio fondamentale nell'iter diagnostico. Tra i *sintomi oculari* più comuni, il paziente può riferire visione offuscata, sensazione di pesantezza palpebrale, aumento della lacrimazione e se la ptosi è severa una riduzione progressiva del campo visivo superiore. Da un punto di vista estetico può risultare un effetto di "occhio stanco". Inoltre, è importante indagare la comparsa anche di diplopia e di sintomi *sistemici*, come astenia, crampi muscolari, fascicolazioni, disfagia, che possano suggerire quadri sindromici, ad esempio di natura muscolare o neurologica, di cui la ptosi può rappresentare una manifestazione (17).

Il paziente può anche riferire limitazioni progressive nelle attività quotidiane e quindi una riduzione della qualità di vita, a seguito della compromissione del campo visivo.

In questo contesto occorre valutare attentamente anche **l'evoluzione della ptosi**, considerando *l'età* di insorgenza e l'esordio, che può essere improvviso o graduale; sono da ricercare *fattori aggravanti* o *attenuanti*. È altrettanto importante ricercare la presenza di *eventi traumatici* o *iatrogeni*, come possibile causa scatenante. Un dato dirimente per la diagnosi eziologica è il **decorso temporale** della ptosi. Una ptosi di grado variabile, che peggiora nel corso della giornata, come tipico dell'affaticamento muscolare, è altamente suggestivo di miastenia gravis. D'altro canto, una ptosi caratterizzata da un peggioramento lento e progressivo nel corso di mesi e anni, suggerisce una forma involutiva.

- **Anamnesi patologica remota**

L'anamnesi patologica remota rappresenta un passaggio importante per individuare possibili fattori predisponenti o quadri sindromici responsabili della ptosi. È dunque necessario indagare interventi chirurgici oculari o palpebrali e diagnosi di patologie sistemiche che possano coinvolgere anche la

struttura e la funzione palpebrale; sono un esempio malattie del sistema nervoso o dell'apparato muscolare. È altrettanto importante indagare la presenza di quadri metabolici e cardiovascolari, considerati fattori di rischio predisponenti.

- **Anamnesi familiare**

È necessario ricercare l'eventuale presenza di quadri di ptosi tra i familiari o se ai familiari sono state diagnosticate patologie a trasmissione ereditaria, che hanno tra le possibili manifestazioni anche la ptosi palpebrale (6).

- **Valutazione oftalmologica**

Attraverso l'osservazione, la raccolta di specifiche misure e l'esecuzione di prove, si cerca di quantificare la gravità del processo ptosico, individuare le strutture coinvolte e l'eziologia.

- *Lateralità*: bisogna valutare se la ptosi è **monolaterale** o **bilaterale**.
- *Entità*: si possono distinguere tre classi: **lieve** (1-2 mm), **moderata** (3-4 mm) o **severa** (> 4 mm) (17).
- *Atteggiamenti compensatori*: è importante valutare se sono presenti atteggiamenti compensatori del **capo**, così come anche la **posizione del sopracciglio**, non raramente infatti, si può osservare l'elevazione compensatoria del sopracciglio ipsilaterale.
- *Piega palpebrale superiore*: nella ptosi aponeurotica è tipicamente assente o dislocata in alto a seguito del meccanismo patogenetico stesso.
- *Posizione della palpebra nello sguardo verso il basso*: aiuta a distinguere le forme congenite da quelle acquisite. Nelle prime, tendenzialmente, la palpebra affetta rimane più in alto rispetto alla palpebra controlaterale. Nelle forme acquisite invece, soprattutto in quella involutiva, la palpebra patologica rimane più in basso rispetto alla controlaterale in tutte le posizioni e risulta accentuato nello sguardo in basso (6).
- *Meccanismi protettivi oculari*: un esempio è il **fenomeno di Bell**, ossia l'elevazione oculare durante la chiusura palpebrale. Se sono assenti si assiste ad un aumento del rischio di cheratopatia post-operatoria.
- *Valutazione dei movimenti extraoculari e della pupilla*: anomalie pupillari in miosi o midriasi e alterazioni della motilità oculare possono suggerire un coinvolgimento neurologico o muscolare, responsabile anche del fenomeno ptosico (25).
- *Valutazioni della superficie oculare e del sistema lacrimale*: secondo alcuni studi le alterazioni della superficie oculare o del film lacrimale, sia qualitative sia quantitative, possono comparire o peggiorare dopo interventi di correzione di ptosi palpebrale. Se già presenti indicano un maggiore rischio di cheratopatia post-operatoria (26,27).

- *Valutazione della cute e dei tessuti molli periorculari*: è utile sia per ricercare possibili eziologie meccaniche, sia per valutare, ad esempio, una possibile concomitante blefarocalasi, meritevole di possibile trattamento.

3.2.2 Test di valutazione

PTOSI

In condizioni fisiologiche, quando un paziente ha lo sguardo in **posizione primaria**, il margine palpebrale superiore dovrebbe essere 1 mm sotto il margine superiore del limbus. Quando si osserva un processo ptosico, occorre valutare diversi parametri. In particolar modo, partendo sempre da una posizione primaria degli occhi e assicurandosi l'assenza dell'azione compensatoria del muscolo frontale, bisogna valutare:

- *Altezza della fessura palpebrale*: è la distanza, misurata nel punto di maggiore ampiezza, tra il margine della palpebra superiore e di quella inferiore. È data dunque dalla somma delle misure MRD1 e MRD2.
- *Margin reflex distance 1 (MRD1)*: è la distanza tra il riflesso corneale e il margine della palpebra superiore. In condizioni fisiologiche dovrebbe essere compreso tra 4 e 5 mm.
- *Margin reflex distance 2 (MRD2)*: è la distanza tra il riflesso corneale e il margine della palpebra inferiore. Permette di valutare se è presente una retrazione della palpebra inferiore. (*Immagine 31(28)*).



Immagine 3. 1 MRD1 e MRD2

- *Piega palpebrale superiore*: rappresenta il punto di inserzione dell'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra superiore. Nei pazienti con blefaroptosi involutiva spesso risulta più alta.
- *Funzione del muscolo elevatore della palpebra*: si valuta l'escursione della palpebra superiore chiedendo al paziente di guardare inizialmente in basso e poi di alzare lo sguardo. Ha ripercussioni nella scelta dell'intervento chirurgico da eseguire e viene classificata in 4 gruppi: *scarsa* (< 4 mm), *discreta* (tra 5 e 9 mm), *buona* (tra 9 e 11 mm), *eccellente* (> 12 mm) (17).
- *Presenza di lagofalmo*: Il lagofalmo è l'incompleta chiusura della rima palpebrale. Può predisporre a complicanze a seguito della correzione della ptosi palpebrale in termini di occhio

secco e aumentata incidenza di cheratopatie a seguito dell'esposizione corneale e dell'evaporazione del film lacrimale (29).

- **Presenza di dermatocalasi:** la dermatocalasi, (*Immagine 3.2 (15)*) ossia l'invecchiamento della cute palpebrale, può essere non di rado associata alla ptosi involutiva. Quando presente il chirurgo può eseguire l'intervento di *blefaroplastica* associata alla correzione della ptosi. Tuttavia, non sempre la blefarocalasi si associa a un vero fenomeno di dislocamento della palpebra, rappresentando in questi casi una forma di pseudoptosi.

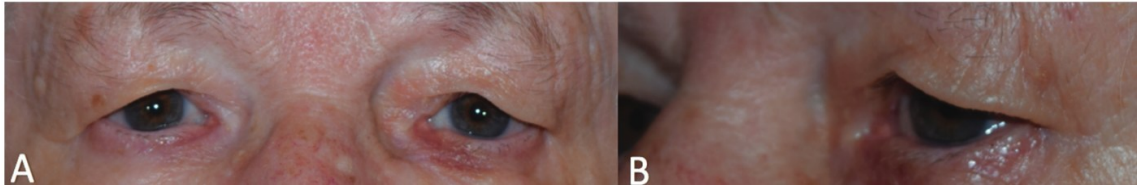


Immagine 3. 2 Blefarocalasi. Immagine tratta da *Clinical Evaluation of Blepharoptosis: Distinguishing Age-Related Ptosis from Masquerade Conditions*; Latting et al.

Inoltre, è opportuno, per analizzare in modo esaustivo il quadro del paziente, associare ulteriori valutazioni:

- **Test con la fenilefrina 2.5%:** è un test utile nei casi di ptosi lieve o moderata. Viene instillata la fenilefrina 2.5% per individuare quali pazienti sono candidabili all'intervento di Müllerectomia. La fenilefrina è un farmaco simpaticomimetico che stimola i recettori α_1 adrenergici; tramite la somministrazione topica con collirio agisce sui recettori localizzati a livello muscolo liscio di Müller, determinandone la contrazione e quindi il sollevamento della palpebra di 2-3 mm. La positività al test con la fenilefrina, valutata in termini di apertura della rima palpebrale dopo 10 minuti dalla somministrazione del collirio, consente di predire la responsività all'intervento di Müllerectomia.
- **Esame del campo visivo:** è un esame importante per capire se la ptosi presente nel paziente è un disturbo puramente **estetico** o se ha una ripercussione **funzionale**, andando a determinare una riduzione del campo visivo superiore.
- **Test di Hering:** è un test utile nei pazienti con ptosi unilaterale. Il **fenomeno di Hering** si basa sulla innervazione bilaterale sincrona della muscolatura palpebrale. Durante l'esecuzione di un movimento i muscoli corrispondenti nei due occhi ricevono una stimolazione simultanea e di pari intensità. Quando è presente una ptosi unilaterale o asimmetrica il sistema nervoso centrale potenzia lo stimolo al muscolo elevatore per compensare e dunque la palpebra controlaterale risulta maggiormente sollevata. È dunque importante sollevare manualmente la palpebra affetta dal maggior grado di ptosi, in modo tale che tale correzione manuale inibisca lo stimolo aumentato e

questo porta dunque all'eventuale abbassamento della palpebra controlaterale. Il chirurgo può dunque valutare un intervento bilaterale in relazione al risultato di questa prova.

- **Test di esclusione miastenia gravis (27):** molto importante è escludere la miastenia gravis come causa del fenomeno ptotico. Per fare ciò il paziente viene sottoposto ad alcune prove come il *test del ghiaccio* e della *fatica*. Il primo test consiste nel posizionare una borsa del ghiaccio sull'occhio ptotico per due minuti, al termine dei quali viene rivalutata l'entità della ptosi; nel paziente con miastenia gravis ci si aspetta un miglioramento di almeno 2 mm. Nel secondo caso si chiede al paziente di mantenere lo sguardo fisso verso l'alto per 30 secondi; se affetto da miastenia, si assiste al progressivo abbassamento della palpebra per esaurimento muscolare.

SISTEMA LACRIMALE

La valutazione per la **secchezza oculare** si basa su diversi aspetti a partire dalla valutazione dei sintomi riferiti dal paziente, anamnesi (abitudini, storia occupazionale, utilizzo di schermi) e sull'anamnesi farmacologica (27). Poi si passa alla *valutazione dei segni* di tale condizione attraverso l'utilizzo di una sequenza di test che permetta di individuare le possibili alterazioni responsabili di tale sintomatologia.

- **OSDI score:** l'OSDI, ossia *l'ocular surface disease index*, è un questionario sviluppato per rilevare sintomi dell'occhio secco e di discomfort oculare (*Appendice A*). È organizzato in 3 blocchi per un totale di 12 voci; per ciascuna voce il paziente deve indicare la frequenza di tale condizione o se la domanda in questione non è valutabile (es. guida notturna). L'OSDI evidenzia dunque i sintomi presenti, la loro relazione con possibili fattori scatenanti e l'impatto sulla qualità della vita (27). Tramite tale score si possono quindi categorizzare i pazienti in quattro classi di secchezza oculare (*superficie oculare normale, lieve, moderata, severa (Immagine 3.4)*). Infatti, al crescere della frequenza (*mai, alcune volte, metà del tempo, quasi sempre, sempre*), viene attribuito un punteggio maggiore (0-4). Il punteggio totale viene calcolato con la seguente formula: (*Immagine 3.3 (27)*)

$$\text{OSDI} = \frac{(\text{somma della severità di tutte le risposte date}) \times (100),}{(\text{numero delle risposte date}) \times (4)}$$

Immagine 3.3 Formula calcolo OSDI score

Valori di OSDI : 0-12 = superficie oculare normale
13-22 = condizione lieve di occhio secco
23-32 = condizione moderata di occhio secco
33-100 = condizione severa di occhio secco

Immagine 3.4 Distribuzione in gradi di severità della ptosi dei punteggi OSDI

- **Break- up time (TBUT):** è un esame che permette di valutare la qualità del film lacrimale in termini di *stabilità*. La stabilità del film lacrimale è uno dei più importanti indicatori della sua funzione. Si considera normale un valore pari o superiore a **10 secondi**; al di sotto suggerisce anomalie del film lacrimale; sotto i 5 secondi è indice di occhio secco, con un range intermedio tra i 5 e i 10 secondi. (30). Può rappresentare una inadeguatezza dello strato lipidico (*ghiandole di Meibomio*) o delle mucine, nonostante la quantità lacrimale sia adeguata. Si esegue passando una striscia di fluoresceina –un colorante diagnostico– sulla congiuntiva; si chiede dunque al paziente di ammiccare un paio di volte, in modo da garantire una uniforme distribuzione sulla superficie. La valutazione viene quindi effettuata tramite l'utilizzo della lampada a fessura con luce blu a fascio ampio e si chiede al paziente di tenere gli occhi aperti il più possibile senza ammiccare. Si cronometra a questo punto il tempo intercorso tra la completa apertura delle palpebre dopo l'ultimo ammiccamento e il primo segno di rottura dell'integrità del film lacrimale (Immagine 3.5).

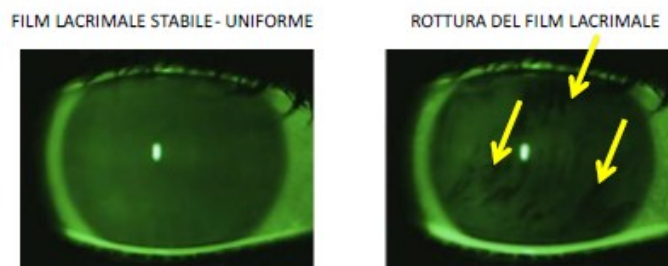


Immagine 3. 5 TBUT

- **Schirmer test I:** permette di valutare la produzione lacrimale. Tiene in considerazione sia la secrezione basale lacrimale sia la componente riflessa. Vengono utilizzate apposite *strisce di carta bibula* (Immagine 3.6) sulle quali è indicata una scala millimetrica. Queste, grazie all'azione capillare, assorbono le lacrime consentendone la quantificazione. La striscia viene piegata alla sua estremità e posizionata a livello del fornice inferiore a livello del terzo laterale della palpebra inferiore, senza applicare alcun anestetico topico, in modo da non alterare la componente riflessa. Viene dunque chiesto al paziente di tenere, senza forzarne la chiusura, gli occhi chiusi per tutta la durata del test (5 minuti). La lunghezza della striscia bagnata, espressa in millimetri, dopo i 5 minuti, riflette la quantità di secrezione lacrimale (31). Nonostante non ci sia un accordo comune, nella pratica clinica è uso considerare non indicativa di occhio secco una produzione superiore a **10 mm**; se inferiore a **5 mm** indica una condizione di occhio secco, mentre tra **10 e 5 mm** è una condizione borderline.



Immagine 3. 6 Schirmer Tear Test Strip

- **Schirmer test II:** si esegue in modo simile allo Schirmer test I, ma tiene in considerazione solo la componente riflessa. Si posizionano le strisce e si stimola la mucosa nasale tramite appositi applicatori. Se dopo 5 minuti si osserva una produzione lacrimale inferiore ai 15 mm, allora il test sarà indicativo di *disfunzione della secrezione riflessa* (32).
- **Test di secrezione basale:** viene eseguito a seguito dell'instillazione di anestetico topico e sfrutta strisce di carta bibula, come lo Schirmer test. Si esegue facendo tenere al paziente gli occhi aperti o chiusi e consente di valutare solo la secrezione basale, in assenza della componente riflessa. Il test viene ripetuto più volte, in quanto variazioni nella produzione lacrimale sono normali, ma se persiste un risultato inferiore ai 5 mm dopo 5 minuti, il test è indicativo di alterazione della produzione lacrimale.

SUPERFICIE OCULARE

- **Oxford grading scheme:** tale metodo è stato sviluppato per quantificare l'entità del danno alla superficie oculare nei pazienti con l'occhio secco. È un sistema che utilizza 5 pannelli (A-E) in ordine crescente di severità (*Immagine 3.7 (33)*) in cui si valuta il grado di colorazione corneale. Si applica la fluoresceina sulla congiuntiva del paziente e successivamente si osserva tramite lampada a fessura con utilizzo della luce blu. Il grado di staining viene determinato in base alla distribuzione e al numero di aree puntiformi visibili; più è alto, maggiore è la compromissione della superficie oculare.



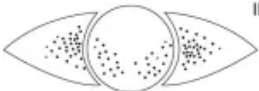


Panel	Staining pattern	Grade	Criteria
A		0	Equal to or less than panel A
B		I	Equal to or less than panel B, greater than A
C		II	Equal to or less than panel C, greater than B
D		III	Equal to or less than panel D, greater than C
E		IV	Equal to or less than panel E, greater than D
>E		V	Greater than panel E

Immagine 3. 7 Oxford grading scheme. Tratta da American Academy of ophthalmology

3.3 TERAPIA

Il trattamento della blefaroptosi può avere un approccio sia medico sia chirurgico. La scelta del trattamento è guidata sia dall'eziologia, sia dall'entità del quadro patologico, e deve essere integrata anche con le caratteristiche del paziente, come l'età, le comorbidità e le caratteristiche della superficie oculare (1).

L'obiettivo funzionale del trattamento nell'adulto sarà mirato soprattutto al ripristino della corretta funzione nell'ambito del sistema lacrimale e dell'omeostasi della superficie oculare, a cui si associa il risultato estetico di ripristino della simmetria del contorno palpebrale.

3.3.1 TRATTAMENTO MEDICO

Nonostante il trattamento della blefaroptosi sia tipicamente chirurgico, sono disponibili anche trattamenti medici basati sull'utilizzo di **composti simpaticomimetici** in grado, quindi, di stimolare il muscolo di Müller e ottenere così un ampliamento della rima palpebrale. Sono usati di solito come trattamento temporaneo.

Tra i colliri approvati per il trattamento della ptosi palpebrale si possono citare:

- 4 Colliri a base di *fenilefrina* o *apraclonidina*: hanno tuttavia un importante limite temporale per la breve durata d'azione.
- 5 *Ossimetazolina 0.1%*: è una soluzione oftalmica di recente approvazione negli Stati Uniti per l'utilizzo nella ptosi acquisita. È caratterizzata, da un punto di vista farmacocinetico, da un rapido onset e da una durata di azione maggiore rispetto ai precedenti colliri. Inoltre, sembra associata a un minor numero di effetti collaterali, rappresentando così un importante oggetto di studio in questo ambito (34).

3.3.2 TRATTAMENTO CHIRURGICO

INDICAZIONI INTERVENTO CHIRURGICO

Nell'ambito della blefaroptosi gli interventi chirurgici possono avere un duplice obiettivo: estetico e soprattutto funzionale, per rischio di ambliopia nella ptosi congenita e per la progressiva riduzione del campo visivo superiore causata dalla copertura della pupilla da parte della palpebra ptosica nella ptosi acquisita.

Concentrandoci sulla ptosi involutiva, le indicazioni funzionali alla chirurgia di correzione ad oggi comprendono (1,35):

- Compromissione dell'acuità visiva
- Diminuzione della visione periferica
- Difficoltà nelle attività quotidiane e ridotta sicurezza nel loro svolgimento

- Affaticamento visivo e discomfort
- Inclinazione compensatoria all'indietro del capo o un utilizzo compensatorio della componente frontale
- Limitazioni funzionali riferite dal paziente
- MRD1 < 2 mm misurato nello sguardo in posizione primaria
- Perdita del campo visivo superiore di 12 gradi o 24%

Controindicazioni alla chirurgia (17)

- Perdita del riflesso dell'ammiccamento
- Perdita della sensibilità corneale
- Cheratite secca
- Debolezza del muscolo orbicolare

Devono inoltre essere attenzionati:

- Pazienti con miopatia tiroidea
- Oftalmoplegia cronica progressiva e distrofie: il riflesso di Bell potrebbe essere compromesso, così come i movimenti oculari causali durante il sonno che, insieme alla debolezza del muscolo orbicolare, possono predisporre a lagofalmo ed esposizione della cornea.

INTERVENTI CHIRURGICI

Negli anni sono state sviluppate numerose tecniche chirurgiche per la correzione della blefaroptosi congenita e acquisita, adattandole ai diversi processi patogenetici. Le tecniche chirurgiche possono essere distinte in **approcci anteriori** e **approcci posteriori**, con accesso, rispettivamente, transcutaneo e transconiuntivale (36).

La correzione chirurgica della blefaroptosi è tipicamente eseguita **in elezione** e nella scelta del tipo di intervento il chirurgo deve tenere in considerazione diversi fattori (6):

- Eziologia
- Entità della ptosi
- Risposta al test della Fenilefrina 2.5%
- Funzione del muscolo elevatore della palpebra superiore
- Esperienza chirurgica

Di seguito verranno spiegati i tempi operatori dei tre interventi chirurgici oggetto dello studio.

1. RESEZIONE DEL MUSCOLO ELEVATORE DELLA PALPEBRA SUPERIORE (LR)

L'intervento di resezione del muscolo elevatore della palpebra prevede un approccio anteriore transcutaneo (*Figura 3.8 (37)*). È una tecnica utilizzata per la correzione sia della ptosi congenita, sia acquisita. La funzione del muscolo elevatore deve essere conservata e a differenza delle altre tecniche, è un intervento indicato sia per gradi lievi-moderati sia severi di ptosi palpebrale, in quanto può garantire un grado di correzione maggiore in termini di millimetri. L'obiettivo della resezione è ridurre la lunghezza del complesso muscolo-aponeurotico così da ripristinare la forza di trazione esercitata sul tarso e quindi l'apertura della rima palpebrale. Un altro aspetto importante di questa tecnica è che può essere associata ad altri interventi palpebrali, come l'intervento di blefaroplastica in pazienti con dermatocalasi associata a ptosi e dunque è preferita in questi casi, così da ridurre il numero di incisioni. Questo approccio ha il vantaggio di preservare tutte le strutture elevatrici e in modo più generale tutte le strutture palpebrali, rispettando i normali piani anatomici (37).

Di solito viene eseguita in anestesia locale.

Prima della preparazione del campo operatorio il chirurgo, con penna dermografica, esegue la marcatura dell'incisione sulla cute palpebrale; il paziente sarà seduto e con lo sguardo in posizione primaria, in modo da mantenere la simmetria tra i due occhi. I passaggi successivi prevedono la preparazione del paziente, ora supino, con la disinfezione dei tessuti oculari e perioculari, la preparazione del campo operatorio sterile e l'esecuzione dell'anestesia locale. A questo punto viene eseguita una incisione a livello della piega palpebrale precedentemente marcata. Si procede quindi con la dissezione del muscolo orbicolare, così da esporre il setto orbitale sottostante che verrà inciso. Il chirurgo procede poi separando dal muscolo elevatore sottostante il grasso pre-aponeurotico e il tessuto fibroso presente, utilizzando un retrattore di Desmarres. L'aponeurosi si identifica come una linea bianca a livello della fusione tra il setto e l'aponeurosi. Quest'ultima può risultare assottigliata, infiltrata dal grasso pre-aponeurotico. A questo punto l'operatore disinserisce l'aponeurosi del muscolo elevatore dal tarso e procede quindi con la sua resezione. L'entità della resezione viene valutata in relazione al grado di ptosi e alla funzione del muscolo elevatore della palpebra (LPS). Si procede andando a fissare il margine al tarso con delle suture a spessore parziale, assicurandosi di non aver preso il tarso a tutto spessore per evitare abrasioni corneali. Si valuta quindi il grado di correzione e la simmetria ottenuta; si può procedere aumentando o riducendo la correzione fino al raggiungimento del risultato desiderato. Raggiunta la correzione adeguata si completa e fissa la sutura precedentemente iniziata. Infine, la ferita viene suturata e si applica una pomata antibiotica con bendaggio con ghiaccio (38).

La rimozione dei punti viene programmata al controllo dopo una settimana dall'intervento.



Immagine 3.8 Approccio anteriore transcutaneo utilizzato nella tecnica di Levator Resection

2. RESEZIONE MUSCOLO-CONGIUNTIVALE DEL MUSCOLO DI MÜLLER (MMCR)

L'intervento di resezione muscolo-congiuntivale del muscolo di Müller è un approccio transcongiuntivale, posteriore e prevede la resezione del muscolo di Müller e della porzione di congiuntiva palpebrale corrispondente. La rimozione della congiuntiva però espone la superficie oculare a un maggiore stress, causando anche possibili sintomi di sensazione di corpo estraneo o un'abrasione corneale (39). Si tratta di una tecnica chirurgica indicata da numerosi studi (40) nei casi di ptosi lievi-moderate, con funzione del muscolo elevatore della palpebra moderata o conservata e responsive al test della fenilefrina al 2.5%. Tuttavia, la responsività al test della fenilefrina 2-5% non è più considerato un criterio indispensabile, in quanto vari studi hanno osservato come sia una tecnica efficace anche in pazienti con test della fenilefrina 2.5% negativo (41). A differenza della precedente tecnica di resezione del muscolo elevatore, non permette una regolazione intraoperatoria dell'altezza della palpebra, la stima della correzione deve essere eseguita nella fase preoperatoria in funzione dei risultati dei test di valutazione pre-operatoria, come MRD1 e il test della fenilefrina al 2.5% (42) e dal grado di correzione concordato.

La procedura viene tipicamente eseguita in anestesia locale. Il primo passaggio dell'intervento consiste nell'eversione della palpebra superiore e nella sua stabilizzazione in questa posizione tramite suture di trazione, così da esporre le strutture di interesse. A questo punto si procede con la marcatura del margine superiore del tarso tramite penna dermatografica e successivamente si procede alla marcatura della congiuntiva in funzione dei millimetri di correzione stabiliti in precedenza. Vengono quindi eseguite e poi trazionate tre suture in corrispondenza dei segni congiuntivali; in questo modo si procede con la separazione della congiuntiva e del muscolo di Müller dalla sottostante aponeurosi del muscolo elevatore

della palpebra (43). Si procede posizionando la pinza di Putternam per Müllerectomia, poi, prestando attenzione a non includere il tarso, si esegue, generalmente con filo in prolene 6-0, una sutura continua a materasso orizzontale alla base della pinza entrando dalla cute mediale e uscendo da quella laterale. Infine, si esegue la resezione del tessuto congiuntivale e del muscolo di Müller isolato, tramite l'utilizzo di una lama, prestando attenzione alla sutura sottostante. Si annodano quindi i capi temporale e nasale della sutura a livello cutaneo. La palpebra viene dunque riportata nella posizione naturale. Per ultimo, viene eseguita una medicazione con pomata antibiotica e bendaggio oculare, con applicazione di ghiaccio (44-47).

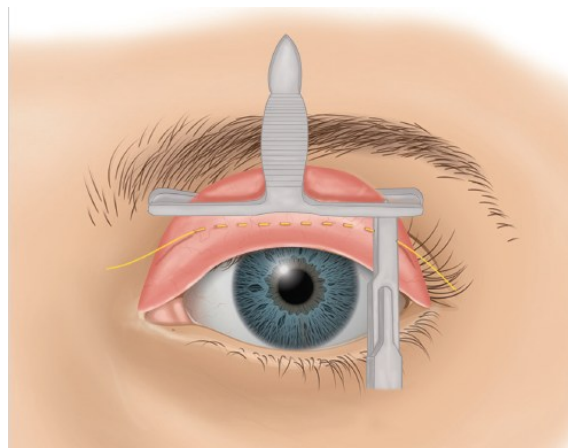


Immagine 3. 9 Passaggio di resezione con lama della porzione di congiuntiva e muscolo di Müller isolati

3. MÜLLERECTOMIA CON SPARING CONGIUNTIVALE (CSM)

La tecnica di Müllerectomia con sparing congiuntivale nasce per superare i rischi di danno corneale e di irritazione post-operatoria della superficie oculare associati agli altri interventi di Müllerectomia, i quali prevedono resezione congiuntivale e l'esecuzione di sutura sulla superficie posteriore della palpebra con cui la superficie oculare entra in contatto. È stato osservato anche che questa tecnica permette di ridurre tempi operatori (48). Infine, alcuni autori hanno osservato come il preservare tessuto congiuntivale sano rappresenti un vantaggio per l'esecuzione e la gestione di eventuali futuri interventi oculari, ad esempio in pazienti con glaucoma (39).

Come la MMCR, la Müllerectomia con sparing congiuntivale è una tecnica di chirurgia palpebrale posteriore, e viene eseguita in anestesia locale. I principali passaggi sono indicati nella *Figura 3.10* (39).

Per prima cosa, dopo la preparazione del campo operatorio e la disinfezione dei tessuti palpebrali e periorculari, viene eseguita l'eversione della palpebra tramite un retrattore Desmarres, andando così ad esporre la congiuntiva. A questo punto viene iniettata l'anestesia per via sottocongiuntivale. Il chirurgo procede andando a marcare la congiuntiva partendo dal tarso superiore e procede con la dissezione di un

flap congiuntivale, in modo da esporre il muscolo di Müller sottostante, prestando attenzione a non incidere l'inserzione superiore del muscolo stesso. La prima incisione del muscolo segue il margine superiore del tarso lungo la sua lunghezza e poi si eseguono delle ulteriori incisioni perpendicolari. A questo punto il lembo congiuntivale viene afferrato tramite una pinza a denti fini e si esegue la dissezione completa del muscolo di Müller dalla congiuntiva; partendo sempre dal margine tarsale si solleva progressivamente la congiuntiva per esporre e rimuovere eventuali aderenze con il muscolo sottostante. Si procede dunque in questo modo con la dissezione della congiuntiva fino a esporre la quota di muscolo prestabilita, adeguata alla correzione della ptosi. Si rimuove quindi il retrattore e a questo punto, tramite l'utilizzo di una pinza emostatica, si crea un'impronta sul muscolo che verrà usata come traccia per l'asportazione. Una volta che il chirurgo ha isolato la porzione di muscolo interessata, con l'utilizzo di una pinza bipolare esegue una cauterizzazione e quindi l'asportazione del muscolo. Quindi, il flap congiuntivale viene riposizionato libero sopra il muscolo residuo senza fissarlo con suture e la palpebra viene riportata alla posizione naturale. Infine, viene eseguita la medicazione (39, 47).

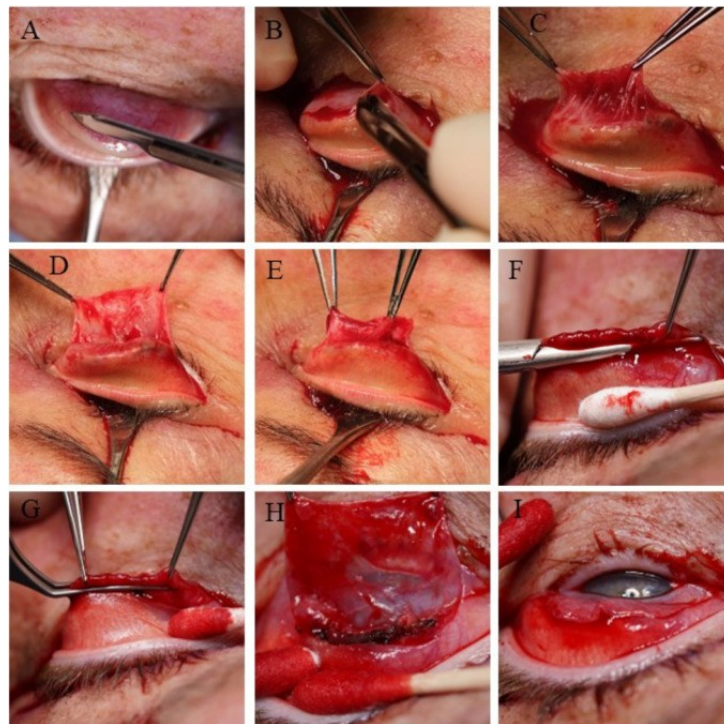


Immagine 3. 10 Immagini intraoperatorie delle principali fasi dell'intervento di Müllerectomia con sparing congiuntivale.

COMPLICANZE CHIRURGICHE (27)

- **Ipocorrezione:** la correzione insufficiente della ptosi deve essere distinta da una fase transitoria di pseudoptosi post-operatoria dovuta all'edema. Può richiedere un intervento di revisione.
- **Ipercorrezione:** quando moderata può essere corretta tramite massaggio palpebrale, allungando delicatamente e progressivamente la palpebra verso il basso.
- **Deiscenza** della ferita chirurgica
- **Granuloma** sul sito di sutura
- **Cicatrici**
- **Asimmetria della piega palpebrale**
- **Lagofalmo:** responsabile di cheratopatia
- **Prolasso congiuntivale**
- **Ptosi cigliare**

CAPITOLO 4

4. Studio sperimentale

Lo studio clinico è stato condotto presso la Clinica Oculistica dell'IRCCS Ospedale San Martino. L'obiettivo dello studio è quello di porre a confronto le tre diverse tipologie di interventi chirurgici di correzione di blefaroptosi, ponendo l'attenzione sull'efficacia correttiva e al tempo stesso sull'impatto dell'intervento chirurgico stesso sulla superficie oculare. Si cerca dunque di capire se si può individuare una procedura chirurgica responsabile di un minore o di un maggiore impatto sulla superficie oculare nel tempo, monitorando l'evoluzione clinica del paziente dalla fase pre-operatoria fino a un mese dall'intervento.

Gli interventi presi in considerazione per lo studio sono stati:

- 1. Resezione del muscolo elevatore della palpebra (LR);**
- 2. Resezione muscolo-congiuntivale del muscolo di Müller (MMCR);**
- 3. Müllerectomia con sparing congiuntivale (CSM).**

Sono state valutate sia tecniche basate sull'approccio posteriore come MMCR e CSM, sia tecniche che sfruttano un approccio anteriore come LR, in quanto entrambe possono avere ripercussioni sulla superficie oculare.

Le tecniche che utilizzano un approccio posteriore sono accomunate da un maggiore impatto diretto sulla superficie oculare sia durante l'esecuzione dell'intervento stesso sia nel periodo post-operatorio, per la possibile presenza di materiali di sutura a contatto con la superficie oculare. La flogosi determinata dall'intervento è presente anche nelle tecniche con approccio anteriore, le quali complessivamente comportano una maggiore manipolazione dei tessuti palpebrali, dal momento che prevedono un accesso transcutaneo per raggiungere i tessuti interessati più in profondità. In letteratura è stato evidenziato come gli interventi sul muscolo elevatore della palpebra e i conseguenti cambiamenti nella posizione della palpebra superiore, tendenzialmente di grado maggiore nelle tecniche con approccio anteriore, possano influenzare la funzione di ammiccamento. Anche la manipolazione del tarso può avere impatto diretto e indiretto sulla superficie oculare. Tale manipolazione può infatti determinare alterazioni delle ghiandole del Meibomio, modificando dunque la composizione del film lacrimale (26). Infine, la correzione della blefaroptosi porta a un'aumentata apertura della rima palpebrale determinando una maggiore esposizione della superficie oculare all'ambiente esterno. Questo comporta sia una aumentata evaporazione del film lacrimale, sia l'esposizione a raggi UV, causa di stress ossidativo a carico dei tessuti colpiti (49).

4.1 Disegno dello studio

Il presente studio è stato strutturato come studio **osservazionale prospettico longitudinale nel breve termine**. Sono stati arruolati pazienti visitati e sottoposti a interventi di correzione di blefaroptosi presso la Clinica Oculistica dell'IRCCS Ospedale San Martino tra aprile 2025 e febbraio 2026. Tutti i partecipanti hanno fornito un consenso informato scritto per la partecipazione allo studio, il quale è stato condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki.

Sono stati selezionati i pazienti candidabili all'intervento *funzionale* di correzione della ptosi palpebrale, eseguendo i tre interventi oggetto dello studio. Nell'intervallo temporale considerato sono stati progressivamente convocati per sottoporsi all'intervento presso la Clinica Oculistica. È stata fissata una visita pre-operatoria nei giorni subito precedenti l'intervento (**T0**) e successivamente, è stato programmato un controllo post-operatorio a una settimana (**T1**) e un ulteriore controllo a un mese dall'intervento (**T2**).

I **criteri di inclusione** allo studio sono stati i seguenti:

- Pazienti di età maggiore di 18 anni
- Ptosi involutiva

I **criteri di esclusione** allo studio sono stati:

- Pazienti di età inferiore a 18 anni
- Ptosi non involutiva (*congenita, miogenica, neurogenica, meccanica*)
- Anamnesi positiva per patologie o terapie farmacologiche che possano alterare la posizione del margine palpebrale superiore (TED, patologie espansive dell'orbita, terapia con oppiacei)
- Pregressa chirurgia palpebrale

La scelta dell'intervento si è basata sulle caratteristiche del quadro clinico del paziente e la valutazione del test della fenilefrina 2.5%.

- I pazienti che sono risultati responsivi al test della fenilefrina 2.5% e che quindi hanno raggiunto, dopo 10 minuti dalla somministrazione del collirio, un sollevamento della palpebra superiore adeguato sia per il medico sia per il paziente, sono stati sottoposti o all'intervento di **MMRC** o **CSM**.
- In presenza di una ptosi severa ($MRD1 < 0$ mm) e in ptosi non adeguatamente responsive al test con fenilefrina 2.5%, i pazienti sono stati trattati con intervento di **LR**

Al momento della visita pre-operatoria sono stati eseguiti, su ciascun occhio candidato alla chirurgia, test per valutare sia l'entità della ptosi sia la superficie oculare, ottenendo così un valore baseline. Le

stesse valutazioni sono state poi ripetute anche al tempo T1 e T2 post-operatorio, osservando quindi l'entità della correzione della ptosi e la risposta della superficie oculare alla chirurgia.

Di seguito le valutazioni scelte per lo studio, eseguite come descritte in precedenza nel *Capitolo 3* e indicate con i rispettivi valori di riferimento:

- **MRD1:** per la valutazione dell'entità della ptosi palpebrale

Valore	Entità della ptosi
4-5 mm	Condizione fisiologica
2-3 mm	Ptosi lieve
0-1 mm	Ptosi moderata
< 0 mm	Ptosi severa

- **Schirmer test I:** per la quantificazione della produzione lacrimale

Valore	Produzione lacrimale
> 10 mm	Condizione fisiologica
5-10 mm	Ridotta produzione (borderline)
< 5 mm	Occhio secco patologico

- **BUT test:** per la valutazione della stabilità della superficie oculare

Valore	Integrità film lacrimale
> 10 secondi	Condizione fisiologica
5-10 secondi	Ridotta stabilità (borderline)
< 5 secondi	Instabilità patologica

- **Scala Oxford:** per la valutazione dell'integrità della superficie oculare. Sono stati utilizzati i pannelli di valutazione precedentemente illustrati (figura 14).

Valore	Compromissione della superficie oculare
0	Condizione fisiologica
1-2	Lieve
3-4	Moderata
4-5	Severa

- **Pressione intraoculare:** parametro di controllo che viene abitualmente monitorato nei pazienti durante le visite. Sono stati considerati fisiologici i parametri rientranti nel range 10-21

Inoltre, a ciascun paziente è stato somministrato un questionario:

- **OSDI (Oculare Surface Index):** una valutazione soggettiva utilizzata per valutare la presenza dei sintomi di secchezza oculare.

Valore	Grado di secchezza oculare
0-12	Condizione fisiologica
13-22	Lieve
23-32	Moderato
33-100	Severo

Infine, previo consenso del paziente, sono stati eseguiti *scatti fotografici*, chiedendo di mantenere lo sguardo in posizione primaria, in modo da poter valutare anche a livello visivo l'evoluzione e la correzione della blefaroptosi.

Tutti i pazienti sono stati dunque sottoposti all'intervento di correzione, attraverso una delle tre procedure chirurgiche precedentemente descritte.

DECORSO POST-OPERATORIO

I pazienti sono stati gestiti in regime di day hospital, con osservazione clinica post-operatoria per alcune ore dopo l'intervento e successiva dimissione in giornata. Per ridurre la formazione di edema a livello della ferita è stato posizionato del ghiaccio sulla medicazione post-operatoria. Al termine del periodo di osservazione i pazienti sono stati dimessi con le indicazioni e raccomandazioni da seguire nei giorni successivi fino alla visita di controllo, programmata a 7 giorni dall'intervento.

Prescrizioni post-operatorie

- Tobradex collirio
- Ziclor gel oftalmico

Alla visita di controllo post-operatoria a una settimana dall'intervento (T1) è stata effettuata una valutazione della ferita chirurgica. Inoltre, in base all'intervento a cui era stato sottoposto il paziente, sono stati rimossi i punti di sutura a livello della cute palpebrale. A questo punto sono state ripetute le stesse valutazioni della visita pre-operatoria (MRD1, scala Oxford, Schirmer test I, TBUT, Pressione intraoculare, OSDI). Infine, sono stati eseguiti anche i primi scatti fotografici dopo la correzione.

Infine, a un mese dall'intervento (T2), sono state ripetute per l'ultima volta tutte le valutazioni oftalmologiche, il questionario OSDI e gli scatti fotografici, mostrando così l'evoluzione sequenziale al paziente.

4.2 Analisi statistica

Come già indicato, la presente tesi si basa su uno studio osservazionale longitudinale prospettico per misure ripetute, in cui gli occhi dei pazienti selezionati sono stati clinicamente valutati tre volte per i parametri precedentemente indicati. I dati raccolti sono stati quindi organizzati per *tipologia di intervento* (**LR, MMCR, CSM**) e per *tempo di valutazione* (**T0, T1, T2**) ed è stata eseguita una prima valutazione descrittiva. In particolar modo le distribuzioni osservate dei *marker* clinici sono state descritte attraverso la media, la deviazione standard (*DS*), la mediana (*P50*) e il range di variazione (*min-max*).

Nella fase successiva sono stati presi in considerazione sei modelli di regressione, uno per parametro clinico studiato. Ogni marker è stato considerato come variabile dipendente su cui è stato valutato l'effetto congiunto dei seguenti predittori:

- Tipologia dell'intervento chirurgico, che rappresenta la caratteristica di maggior interesse clinico;
- Visite di *follow-up* post-intervento, per stimare i cambiamenti nei *marker* a T1 e T2;
- Età all'intervento chirurgico;
- Sesso
- Il valore baseline del marker.

Gli ultimi tre predittori sono stati inseriti nelle equazioni di regressione in qualità di potenziali fattori di confondimento. La loro inclusione nelle equazioni permette quindi di ottenere indici di associazione tra tipo di intervento in ogni momento del follow-up e marker corretti per età, sesso e valore basale tra i pazienti in studio.

Ad ogni stima di parametro di regressione sono stati inoltre associati i *limiti di confidenza al 95%* (*LC95%*).

In oculistica i dati sono frequentemente caratterizzati da un importante fenomeno *clustering*, in questo caso tale fenomeno è doppio, dato sia dal fatto che 9 pazienti sui 13 operati hanno fornito entrambi gli occhi, sia perché ogni occhio, una volta operato è stato seguito prospetticamente e valutato in due occasioni nel follow-up. Tali problematiche sono state affrontate in fase di analisi di regressione applicando il *modello lineare generale a effetti misti (GLMM)* con due livelli di *clustering*. Infine, per rendere confrontabili i sei markers è stato scelto di eseguire una trasformazione in ranghi dei dati analizzati, sviluppando a conclusione del lavoro un *caterpillar plot* riassuntivo dell'andamento dei marker per ciascun intervento nel post-operatorio (*Appendice B*).

Considerata la natura descrittiva-esplorativa di questo studio osservazionale, la piccola dimensione del campione analizzato e l'esecuzione di un numero elevato di *test* statistici, che porta quindi al problema dei confronti multipli, la valutazione dei risultati ottenuti dall'analisi dei dati è stata solo marginalmente

supportata dalla significatività statistica (*p-value*, soglia $\alpha = 0.05$). Lo studio è stato piuttosto orientato sulla ricerca di un *pattern* clinico-chirurgico nella relazione tra la chirurgia di correzione della ptosi palpebrale e la superficie oculare.

4.3 Risultati

Nello studio in questione sono stati analizzati **22 occhi**, su un totale di 13 pazienti, dei quali 7 erano uomini e 6 donne. **9** pazienti sono stati sottoposti a intervento di correzione bilaterale, a **4** pazienti invece è stata eseguita una correzione monolaterale. Inoltre, **11** occhi sono stati sottoposti a intervento di MMCR, **5** all'intervento di LR e **6** all'intervento di CSM.

Le principali caratteristiche demografiche e di distribuzione degli interventi sono riassunte nelle seguenti *Tabelle*.

Tabella 4. 1 Distribuzione Parametri di posizione e dispersione della dell'età all'intervento per sesso dei pazienti. Legenda- DS: deviazione standard, P50: mediana; Min-Max: range di variazione

Sesso	N	Età all'intervento				
		Media	DS	P50	Min	Max
Maschi	7	73.7	10.0	73.0	60.0	92.0
Femmine	6	67.2	5.95	66.0	59.0	75.0
Totale	13	70.7	8.73	69.0	59.0	92.0

Tabella 4. 2 Distribuzione della lateralità e della tipologia di intervento chirurgico.

Intervento	Lateralità		Totale (%)
	Sinistro (%)	Destro (%)	
LR	3 (25.0)	2 (20.0)	5 (22.7)
MMCR	6 (50.0)	5 (50.0)	11 (50.0)
CSM	3 (25.0)	3 (30.0)	6 (27.3)
Total	12 (100.0)	10 (100.0)	22 (100.0)

Tabella 4.3 Distribuzione del grado di severità della blefaroptosi per tipologia di intervento.

Grado di ptosi	LR (%)	MMCR (%)	CSM (%)	Totale (%)
Assente	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0%)
Lieve	0 (0)	3 (27.3)	2 (33.3)	8 (22.7)
Moderata	1 (20)	6 (54.5)	3 (50.0)	10 (45.5)
Severa	4(80)	2 (18.2)	1 (16.7)	7 (31.8)
Totale	5 (100.0)	11(100.0)	6 (100.0)	22 (100.0)

Per ciascun marker analizzato viene presentata la descrizione del comportamento dei dati raccolti, prendendo come riferimento il valore di media e la rispettiva deviazione standard. Le variabili sono descritte anche mediante i valori di mediana (P50) e l'intervallo di variazione (Min-Max), riportati nella tabella di riferimento e organizzati per ciascun tempo di valutazione clinica (T0, T1, T2) e per intervento. La tabella è accompagnata dalla rappresentazione grafica dei valori medi e rispettive DS nei tre momenti di analisi. Inoltre, vengono descritti i dati ottenuti dalla analisi mediante il modello lineare misto generalizzato GLMM. In Appendice C sono riportate le tabelle complete relative a tale analisi statistica.

4.3.1 Risultati MRD1

Facendo riferimento ai dati riportati in *Tabella 4.4* al momento della valutazione preoperatoria il gruppo **LR** presentava un valore medio di -1.2 ± 1.48 mm, mentre i gruppi **MMCR** e **CSM** mostravano rispettivamente, valori di $0,78 \pm 1,18$ mm e $0,83 \pm 1,25$ mm, indicando una ptosi più marcata nel gruppo **LR**. Al tempo T1, una settimana dopo l'intervento, si è osservato un incremento del parametro MRD1 in tutti e tre i gruppi. Il gruppo **LR** aveva una media di $3.5 \text{ mm} \pm 1.73$, il gruppo **MMCR**, invece, ha raggiunto il valore di 2.73 ± 1.01 e il terzo gruppo, **CSM**, i $3.3 \text{ mm} \pm 1.37$. Infine, al controllo post-operatorio a un mese T2, si può osservare una leggera riduzione dei valori medi del MRD1 in tutti e tre i gruppi. Il gruppo **LR** aveva un valore medio di $2.8 \text{ mm} \pm 0.84$. Il secondo gruppo **MMCR** si è assestato $2.64 \text{ mm} \pm 1.29$, mentre il gruppo **CSM** al valore di $2.83 \text{ mm} \pm 0.41$. I dati ottenuti dal metodo di regressione non individuano nessuna differenza statisticamente significativa tra le tecniche chirurgiche, sottolineando una efficacia sovrapponibile. Nessun predittore del modello di regressione risulta significativamente associata al valore di MRD1 post-operatorio e nel breve follow-up non emergono variazioni significative.

Tabella 4. 4 Tabella descrittiva del parametro MRD1 nei tre tempi T0, T1, T2 per i tre interventi LR, MMCR e CSM. DS: deviazione standard, P50 Media, Min- Max: Range di variazione

MRD1/intervento	Media	DS	P50	Min	Max
	<i>T0</i>				
LR	-1,20	1,48	-1,00	-3,00	1,00
MMCR	0,73	1,06	0,50	-1,00	2,00
CSM	0,83	1,13	0,75	-1,00	2,00
	<i>T1</i>				
LR	3,50	1,73	4,00	0,50	5,00
MMCR	2,73	1,01	3,00	1,00	4,00
CSM	3,33	1,37	3,50	1,00	5,00
	<i>T2</i>				
LR	2,80	0,84	3,00	2,00	4,00
MMCR	2,64	1,29	3,00	1,00	4,00
CSM	2,83	0,41	3,00	2,00	3,00

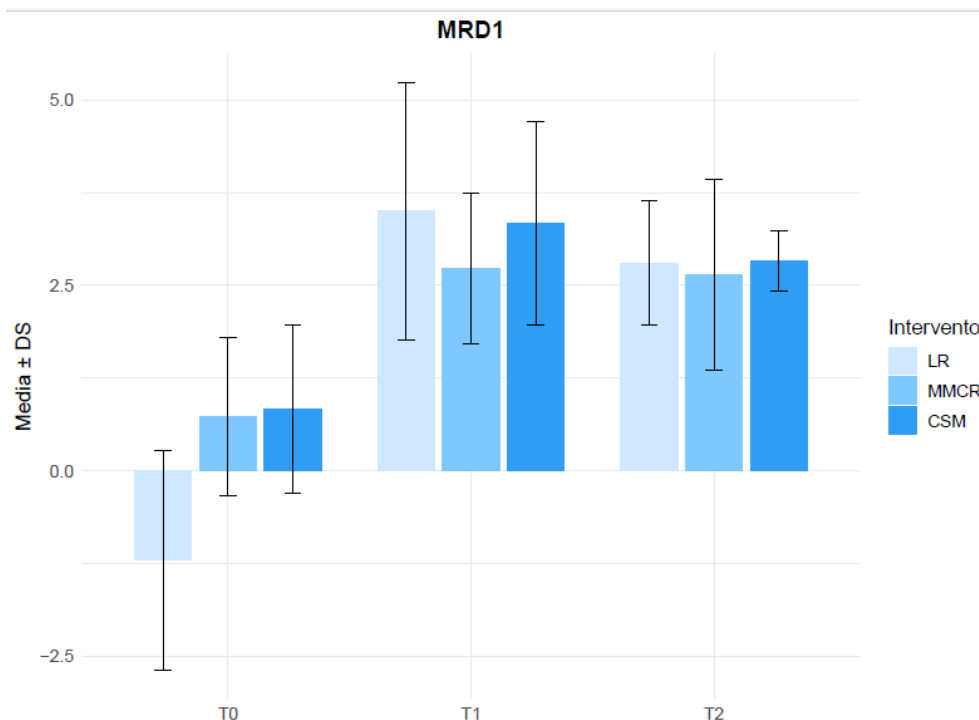


Immagine 4.1 Grafico a barre rappresentate i valori media e deviazione standard (DS) di MRD1 ai tempi T1, T2, T3.

4.3.2 Risultati OSDI

In riferimento ai dati riportati in *tabella 4.5* si nota un miglioramento di questo parametro nei tre tempi. Il valore medio del gruppo **LR** al T0 era 40.30 ± 23.48 indicando dunque, secondo i range del questionario, un quadro di occhio secco severo. I gruppi **MMCR** e **CSM**, invece, partivano da valori più bassi, indicando una condizione di lieve secchezza oculare. Il valore medio del gruppo **MMCR** era di 30.10 ± 15.54 e nel gruppo **CSM** 21.83 ± 22.65 .

Al tempo T1 è stata riscontrata una riduzione in tutti e tre i gruppi del punteggio OSDI. Il gruppo **LR** a T1 aveva un valore medio di 31.68 ± 23.47 , **MMCR** di 16.64 ± 14.93 e **CSM** di 8.99 ± 9.17 .

Infine, al controllo dopo un mese dall'intervento T2, solo il gruppo **CSM** ha mostrato un aumento del valore medio rispetto a T1. Infatti, **LR** si è stabilizzato a un valore di 33.88 ± 33.46 , **MMCR** al valore medio di 11.58 ± 7.32 . **CSM**, invece, ha raggiunto il valore di 11.54 ± 7.41 . Dal momento che si tratta di un parametro i cui dati presentavano outlier, la descrizione attraverso mediana e range di variazione, riportati in tabella, rispecchia meglio l'andamento del parametro nel tempo, riducendo così l'interferenza di tali dati.

I dati ottenuti dal metodo di regressione non individuano nessuna differenza statisticamente significativa tra le tecniche chirurgiche, mostrando un $p = 0.07$ da considerarsi borderline. La tendenza mostrata in tutti e tre i gruppi è comunque di un miglioramento della sintomatologia di occhio secco riferita dai pazienti. Nessuno dei predittori considerati dal modello di regressione risulta significativamente associata al valore di OSDI post-operatorio e nel breve follow-up non emergono variazioni significative.

Tabella 4.5 Tabella descrittiva del parametro OSDI nei tre tempi T0, T1, T2 per i tre interventi LR, MMCR e CSM. DS: deviazione standard, P50 Media, Min- Max: Range di variazione

OSDI/intervento	Media	DS	P50	Min	Max
	<i>T0</i>				
LR	40,30	23,48	43,75	0,00	57,00
MMCR	30,10	15,45	22,90	12,50	54,00
CSM	21,83	22,65	14,50	0,00	50,00
	<i>T1</i>				
LR	31,68	23,47	17,00	10,00	57,20
MMCR	16,64	14,93	14,60	0,00	40,41
CSM	8,33	9,17	7,50	0,00	17,50
	<i>T2</i>				
LR	33,88	35,46	10,00	7,00	72,70
MMCR	11,58	7,32	7,50	4,00	22,20
CSM	11,54	7,41	12,50	0,00	19,00

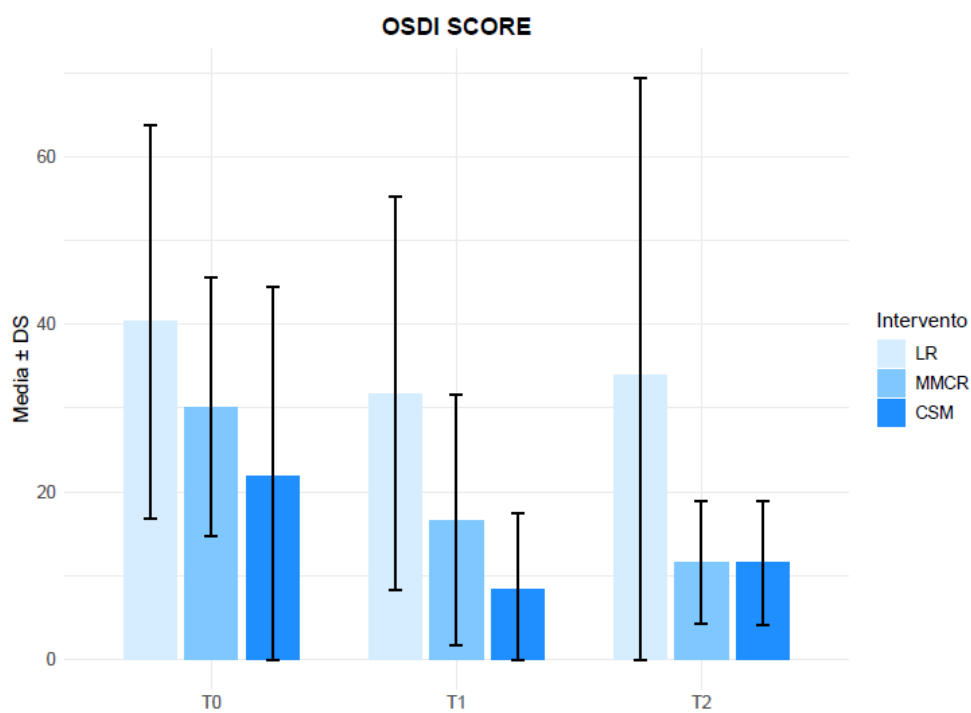


Immagine 4.2 Grafico a barre della media con deviazione standard (DS) di OSDI score ai tempi T1, T2, T3

4.3.3 Risultati Scala Oxford

Facendo riferimento alla *Tabella 4.6*, al tempo T0 nel gruppo **LR** è stato riscontrato un valore medio di 1.40 ± 1.1 . Il gruppo **MMCR** invece partiva da un valore medio di 1.18 ± 0.75 e il gruppo **CSM** da 0.50 ± 0.84 .

Al controllo post-operatorio dopo una settimana si è osservata una diminuzione dei valori medi. LR aveva raggiunto un valore di 0.60 ± 0.89 e il gruppo **MMCR** era sceso a 1.00 ± 0.63 . CSM invece ha mantenuto un valore medio 0.50 ± 0.55 , dimostrando però, analizzando l'andamento della mediana un aumento del valore. (T0= 0.00; T1 = 0.50).

Dopo un mese dall'intervento, al tempo T2, si è riscontrato di nuovo un aumento del valore in tutti e tre i gruppi. **LR** si è stabilizzato al valore medio di 0.80 ± 0.45 , **MMCR** al valore di 1.09 ± 0.83 e infine, **CSM** ha mantenuto un valore di 0.50 ± 0.55 . I dati ottenuti dall'analisi secondo metodo di regressione GLMM non individuano nessuna differenza statisticamente significativa tra i tre interventi in termini di danno epiteliale. Nel periodo di follow-up è risultata una stabilità del quadro corneale e nessuno dei predittori tenuti in considerazione dal modello di regressione ha mostrato una associazione con la scala Oxford del periodo post-operatorio.

Tabella 4. 6 Tabella descrittiva del parametro scala Oxford nei tre tempi T0, T1, T2 per i tre interventi LR, MMCR e CSM. DS: deviazione standard, P50 Media, Min- Max: Range di variazione

Oxford/intervento	Media	DS	P50	Min	Max
	<i>T0</i>				
LR	1,40	1,14	1,00	0,00	3,00
MMCR	1,18	0,75	1,00	0,00	2,00
CSM	0,50	0,84	0,00	0,00	2,00
	<i>T1</i>				
LR	0,60	0,89	0,00	0,00	2,00
MMCR	1,00	0,63	1,00	0,00	2,00
CSM	0,50	0,55	0,50	0,00	1,00
	<i>T2</i>				
LR	0,80	0,45	1,00	0,00	1,00
MMCR	1,09	0,83	1,00	0,00	2,00
CSM	0,50	0,55	0,50	0,00	1,00

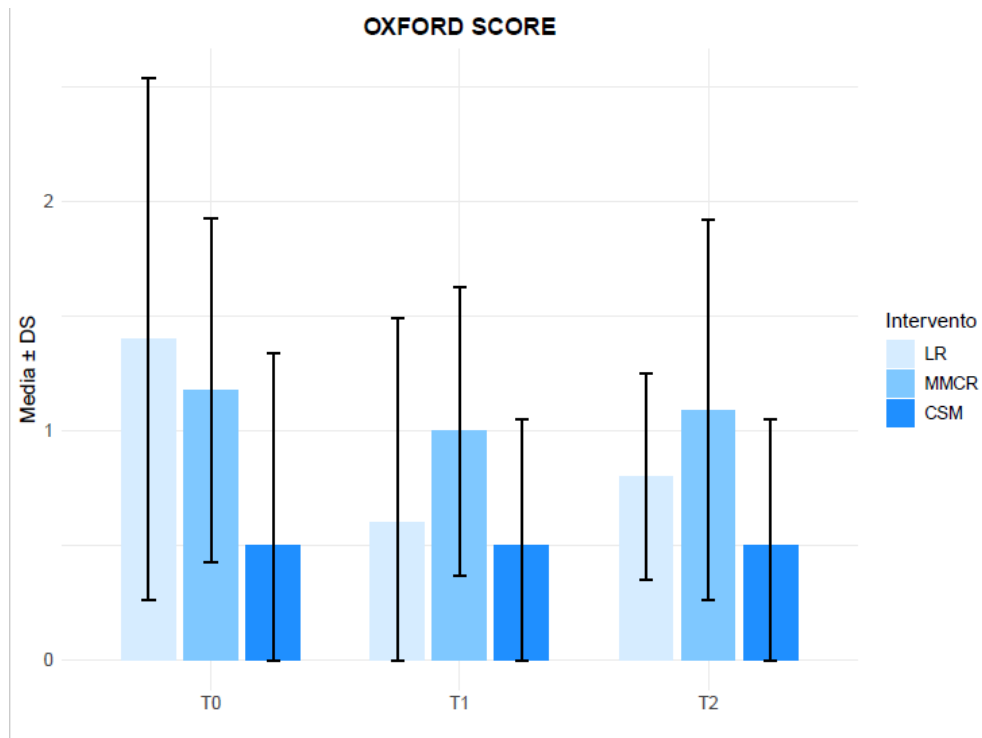


Immagine 4. 3 Grafico a barre della media con deviazione standard (DS) della scala Oxford ai tempi T1, T2, T3

4.3.4 Risultati Schirmer test I

Prendendo come riferimento i dati inseriti nella *Tabella 4.7*, nel gruppo **LR** il valore medio rilevato alla valutazione pre-operatoria è stato di 13.60 ± 4.98 mm. I valori di partenza, al T0, nei restanti due gruppi erano di 15.55 ± 7.37 mm nel gruppo **MMCR** e di 12.33 ± 12.06 mm nel gruppo **CSM**. Nel gruppo **LR** e **MMCR**, alla valutazione dopo una settimana, si è riscontrata una riduzione dei valori rispettivamente a 6.40 ± 2.88 e 9.91 ± 8.51 mm. Nel gruppo **CSM**, invece, è stato riscontrato un aumento della produzione lacrimale, raggiungendo il valore di 13.50 ± 11.74 mm.

Dopo un mese dall'intervento, al tempo T2, si è osservato un aumento del valore medio solo nel gruppo **LR**, il quale era di 13.20 ± 11.17 mm. Nei restanti due gruppi invece il valore medio a un mese è diminuito a 9.09 ± 8.87 mm nel gruppo **MMCR** e a 12.00 ± 7.21 mm nel gruppo **CSM**. I dati ottenuti dal metodo di regressione non individuano nessuna differenza statisticamente significativa tra le tecniche chirurgiche nel breve follow-up. La tendenza mostrata in tutti e tre i gruppi è quella di una condizione di stabilità nella produzione lacrimale. Il valore di Schirmer test I basale ha inoltre dimostrato di essere predittivo dell'outcome ($p=0.014$), con la tendenza quindi nel post-operatorio ad allinearsi con i valori basali. Sesso ed età invece non sono risultati fattori predittivi.

Tabella 4. 7 Tabella descrittiva del parametro Schirmer test I nei tre tempi T0, T1, T2 per i tre interventi LR, MMCR e CSM. DS: deviazione standard, P50 Media, Min- Max: Range di variazione

Schirmer /intervento	Media	DS	P50	Min	Max
	<i>T0</i>				
LR	13,60	4,98	14,00	9,00	21,00
MMCR	15,55	7,37	12,00	7,00	30,00
CSM	12,33	12,06	10,50	0,00	35,00
	<i>T1</i>				
LR	6,40	2,88	7,00	3,00	10,00
MMCR	9,91	8,51	6,00	5,00	34,00
CSM	13,50	11,74	12,00	1,00	35,00
	<i>T2</i>				
LR	13,20	11,17	10,00	3,00	26,00
MMCR	9,09	8,87	8,00	2,00	32,00
CSM	12,00	7,21	15,00	3,00	20,00

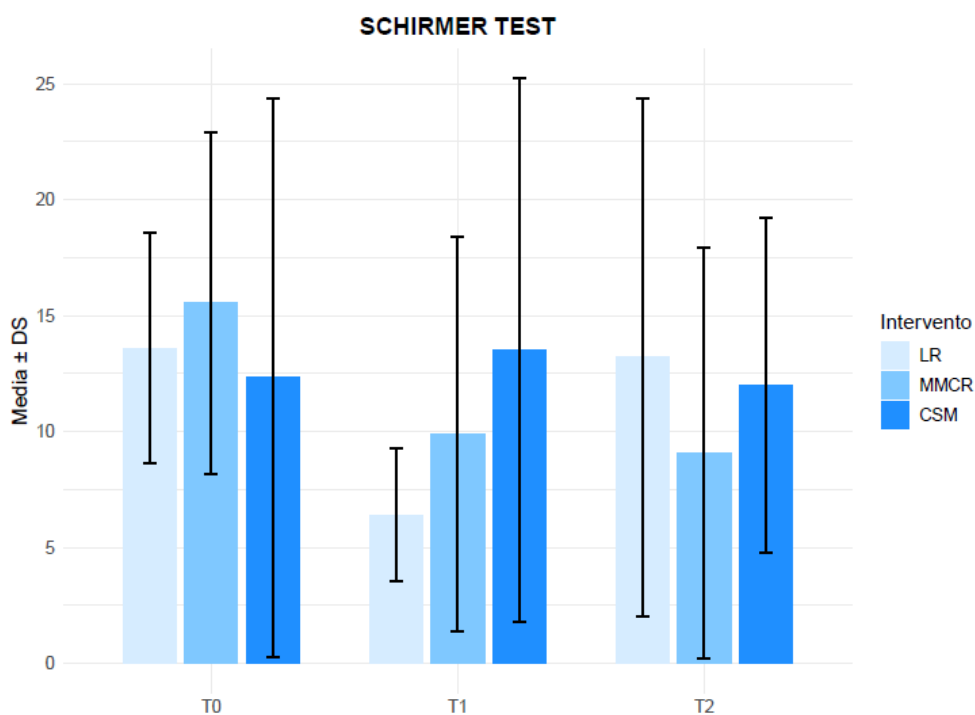


Immagine 4. 4 Grafico a barre della media con deviazione standard (DS) di Schirmer test ai tempi T1, T2, T3

4.3.5 Risultati TBUT

In riferimento alla *Tabella 4.8* il valore medio al tempo T0 nel gruppo di interventi **LR** era di 4.28 ± 3.14 secondi, rientrando dunque in una condizione di instabilità del film lacrimale. Nel gruppo **MMCR** invece era di 6.59 ± 2.89 secondi e in **CSM** di 9.54 ± 2.00 . questi ultimi due gruppi partivano da una condizione baseline borderline di stabilità del film lacrimale.

Dopo una settimana, il gruppo **CSM** si è discostato dall'andamento degli altri due. Il gruppo **LR** e **MMCR** aveva rispettivamente un valore medio di 8.20 ± 2.98 secondi e 9.81 ± 2.77 secondi. Invece, nel gruppo **CSM** è stato osservato un peggioramento della stabilità del film lacrimale che aveva un valore medio di 6.99 ± 1.75 secondi. A un mese dall'intervento tutti e tre gli interventi sono rientrati entro valori borderline di stabilità del film lacrimale. **LR** aveva un valore medio di 8.11 ± 3.42 secondi, **MMCR** di 9.64 ± 3.19 e infine, **CSM** di 8.49 ± 2.28 secondi. I dati analizzati tramite modello di regressione GLMM non hanno evidenziato variazioni statisticamente significative. La tendenza mostrata nei tre gruppi indica un miglioramento della stabilità del film lacrimale nel breve follow-up post-operatorio. Inoltre, nessuno dei predittori tenuti in considerazione dal modello di regressione ha mostrato una associazione con il TBUT post-operatorio

Tabella 4. 8 Tabella descrittiva del parametro TBUT nei tre tempi T0, T1, T2 per i tre interventi LR, MMCR e CSM. DS: deviazione standard, P50 Media, Min- Max: Range di variazione

TBUT /intervento	Media	DS	P50	Min	Max
	<i>T0</i>				
LR	4,28	3,14	3,00	1,98	9,69
MMCR	6,59	2,89	7,39	1,48	10,00
CSM	9,54	2,00	10,00	5,78	11,78
	<i>T1</i>				
LR	8,20	2,95	10,00	4,80	11,00
MMCR	9,81	2,77	10,00	3,24	14,50
CSM	6,99	1,75	7,78	3,83	8,30
	<i>T2</i>				
LR	8,11	3,42	7,00	3,55	12,00
MMCR	9,64	3,19	10,00	5,00	15,00
CSM	8,49	2,28	8,25	5,00	11,00

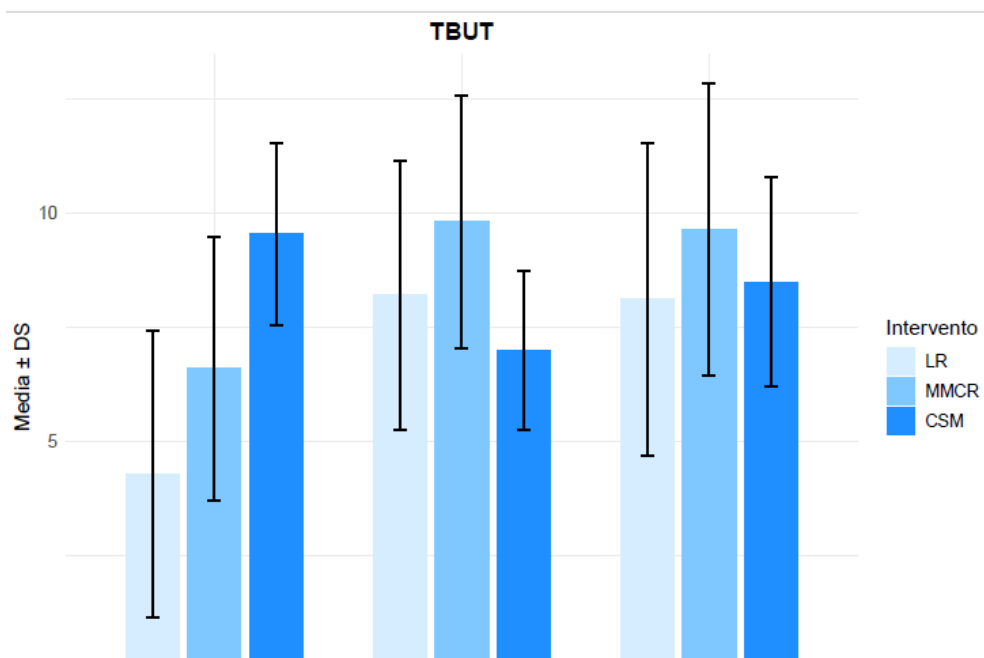


Immagine 4. 5 Grafico a barre della media con deviazione standard (DS) di TBUT ai tempi T1, T2, T3

4.3.6 Risultati Pressione Intraoculare

Considerando i valori riportati nella *Tabella 4.9*, i valori medi di pressione intraoculare hanno pressoché mostrato un andamento stabile nel tempo di osservazione.

Al tempo T0 la pressione intraoculare nel gruppo **LR** era di 13.6 mmHg \pm 4.56, nel gruppo **MMCR** di 15.10 \pm 1.64 e nel terzo gruppo **CSM** di 14.05 \pm 1.05.

Al controllo dopo una settimana dall'intervento al tempo T1 si è osservato un decremento del valore medio nel gruppo **MMCR** e **CSM**, per i quali è risultato, rispettivamente, un valore medio di 13 mmHg \pm 1.90 e di 12 mmHg \pm 1.79. Nel gruppo **LR** invece il valore medio è rimasto 13.6 mmHg \pm 3.58.

Dopo un mese dall'intervento solo nel gruppo **LR** si è osservato un lieve aumento del valore medio che è salito a 16 mmHg \pm 2. Nel secondo gruppo **MMCR**, invece, il valore medio è rimasto pressoché invariato rispetto al controllo a T1, stabilizzandosi a 13.91 mmHg \pm 1.04. In modo analogo, anche il gruppo **CSM** è risultato pressoché costante, con un valore medio di 12.67 mmHg \pm 1.63.

Dall'analisi statistica condotta con metodo di regressione lineare con GLMM si è potuto osservare l'assenza di differenze statisticamente significative tra i tre interventi. Nel follow-up si è osservato un aumento statisticamente significativo della pressione intraoculare ($p = 0.005$) con un aumento di 1.18 mmHg. Tuttavia, i valori raggiunti a seguito di tali interventi rientrano in un range fisiologico di pressione intraoculare. Per quanto riguarda la valutazione del sesso dei pazienti si è osservato come il sesso femminile sia caratterizzato da valori significativamente più bassi ($p = 0.024$), mentre l'età e il valore basale non hanno dimostrato correlazione con il valore di pressione intraoculare nel post-

operatorio. Come atteso, il parametro della pressione oculare non è stato influenzato da questa tipologia di interventi.

Tabella 4.9 Tabella descrittiva del parametro IOP nei tre tempi T0, T1, T2 per i tre interventi LR, MMCR e CSM. DS: deviazione standard, P50 Media, Min- Max: Range di variazione

IOP/intervento	Media	DS	P50	Min	Max
	<i>T0</i>				
LR	13,60	4,56	14,00	8,00	18,00
MMCR	15,09	1,64	15,00	12,00	17,00
CSM	14,50	1,05	14,50	13,00	16,00
	<i>T1</i>				
LR	13,60	3,58	16,00	8,00	16,00
MMCR	13,00	1,90	14,00	10,00	16,00
CSM	12,00	1,79	12,00	10,00	14,00
	<i>T2</i>				
LR	16,00	2,00	16,00	14,00	18,00
MMCR	13,91	1,04	14,00	12,00	16,00
CSM	12,67	1,63	13,00	10,00	14,00

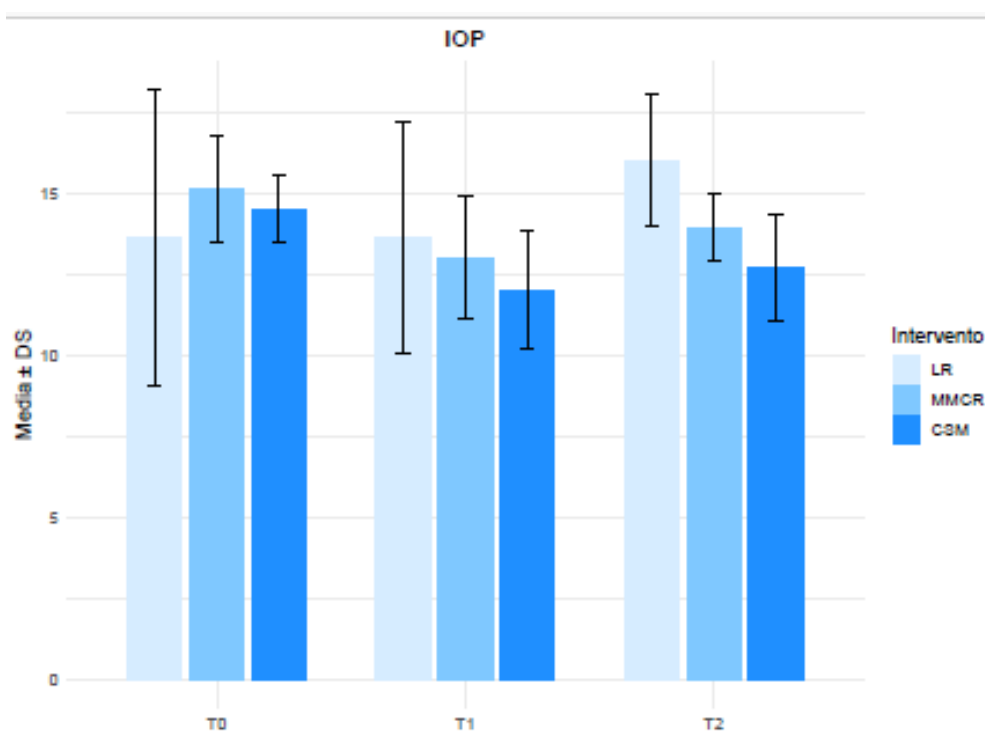


Immagine 4. 6 Grafico a barre della media con deviazione standard (DS) di IOP ai tempi T1, T2, T3

4.4 Discussione

Gli interventi di correzione della blefaroptosi si pongono importanti obiettivi funzionali di restituzione ai pazienti dell'autonomia e della sicurezza nello svolgere attività quotidiane (1–3). Nonostante i benefici evidenti che possono essere ottenuti, come tutti gli interventi chirurgici non sono scevri da possibili complicanze. È opinione comune che la chirurgia palpebrale possa avere un importante impatto sulla superficie oculare (50); tuttavia, in letteratura sono pochi gli studi che abbiano confrontato le diverse tecniche chirurgiche di correzione della blefaroptosi, valutandone gli effetti su tali strutture. Un elemento di originalità del presente studio risiede proprio nel confronto diretto tra i tre interventi di LR, MMCR e CSM, in termini non solo di efficacia correttiva, ma anche di impatto sulla superficie oculare del paziente, ricercando eventuali differenze. Da un punto di vista fisiopatologico, attraverso meccanismi in parte sovrapponibili, dovuti sia all'impatto diretto della chirurgia, sia ai processi infiammatori presenti nel periodo post-operatorio, le tecniche chirurgiche basate su un approccio posteriore e quelle che sfruttano l'accesso transcutaneo anteriore, possono alterare la superficie oculare (26, 49, 51). Lo studio di Beaulieu et al. (52) ha osservato come, da un punto di vista **istologico**, sia effettivamente presente un coinvolgimento della superficie oculare. È stata individuata infatti un'alterazione nella composizione del tessuto lacrimale, con riduzione della densità delle cellule caliciformi mucipare, segni di flogosi e presenza di fibrosi. Questi risultati, in linea con quanto osservato dalla nostra analisi e coerentemente con alcuni studi che non hanno riscontrato alterazioni rilevanti nei test clinici (come lo Schirmer test I o la scala Oxford), suggeriscono la possibile presenza di un quadro **subclinico** di alterazione della superficie oculare. Inoltre, negli studi in cui sono stati invece rilevati segni e sintomi di coinvolgimento della superficie oculare, è stato spesso osservato come questi siano transitori, con una propensione a regredire dopo qualche mese dall'intervento. (53, 54)

Considerando la scarsa presenza in letteratura di studi in questo ambito e la ridotta numerosità del campione analizzato dallo studio proposto, è stata eseguita una valutazione descrittiva dei cambiamenti oggettivi e soggettivi della superficie oculare a seguito degli interventi chirurgici nel follow-up a T1 (7 giorni) e a T2 (30 giorni). Quindi, i successivi risultati discussi devono essere interpretati come delle tendenze esplorative dei parametri nel periodo post-operatorio, non soffermandosi sulla presenza di differenze statisticamente significative, come già precedentemente indicato nel Capitolo 4. Al termine del paragrafo, inoltre, sono riportati i grafici che mostrano l'andamento dei sei marker nel follow-up post-operatorio stimato con il modello di regressione.

Innanzitutto, per valutare l'efficacia correttiva degli interventi, è stato preso in considerazione il parametro **MRD1**. Tutti e tre gli interventi hanno mostrato una correzione adeguata della ptosi, portando dopo un mese dall'intervento, a valori di MRD1 compresi nel range fisiologico atteso. Questo miglioramento dell'MRD1 ha confermato l'efficacia nella correzione della blefaroptosi da parte di tutte

e tre le tecniche chirurgiche, come già sostenuto da diversi studi in letteratura (1, 48, 55–57). La maggiore escursione del parametro MRD1 è stata ottenuta al tempo T1; tuttavia, tale valore può subire ulteriori variazioni fino al risolversi dei processi infiammatori e di rimodellamento tissutale in risposta all'intervento. Infatti, nei gruppi analizzati si è potuta osservare la tendenza a una lieve diminuzione dei valori nel periodo post-operatorio. Infine, come mostrano i dati grafici (*Immagine 4.7*) la maggiore entità della correzione è risultato a carico dell'intervento di LR. Ciò è coerente con l'indicazione di questa tecnica e in generale, degli approcci anteriori a carico del muscolo elevatore della palpebra o del muscolo frontale, nei casi di ptosi severa (27).

La percezione soggettiva della secchezza oculare è stata valutata tramite la somministrazione del **questionario OSDI**. I tre gruppi hanno mostrato un miglioramento della sintomatologia soggettiva già a una settimana dall'intervento. Questa tendenza è stata mantenuta anche al controllo dopo un mese. Tra i tre interventi, il gruppo LR ha mostrato un andamento parzialmente differente rispetto alle altre due tecniche chirurgiche, come emerge dal grafico (*Immagine 4.8*). Questo comportamento però non entra in contrasto con quanto osservato dall'analisi condotta. I pazienti candidati all'intervento di LR partivano infatti da una condizione di maggiore severità della sintomatologia di secchezza oculare. La presenza residua di sintomatologia al controllo a un mese dopo l'intervento, assente negli altri due gruppi, è il risultato comunque di un evidente miglioramento rispetto alla valutazione pre-operatoria. Inoltre, la revisione sistematica di Bartlett et al. ha evidenziato una bassa correlazione tra i sintomi e i segni di alterazione della superficie oculare (58). Questa relativa indipendenza delle due condizioni supporta la discrepanza tra la percezione soggettiva di secchezza oculare e l'assenza di alterazioni clinicamente rilevabili nei nostri pazienti alla valutazione pre-operatoria. Alla luce di ciò, il miglioramento della sintomatologia percepita dal paziente assume quindi particolare importanza clinica. Può infatti essere considerato un indicatore di successo dell'intervento chirurgico, riducendo l'impatto percepito dai pazienti nella vita quotidiana. L'andamento osservato nell'analisi condotta entra in contrasto con quanto è più frequentemente riportato in letteratura; spesso viene infatti segnalato un transitorio peggioramento o l'assenza di cambiamenti significativi nella percezione della sintomatologia di occhio secco (51, 53, 54).

La valutazione quantitativa della produzione lacrimale è stata eseguita tramite **Schirmer test I**. Dai dati si è potuto osservare come i valori analizzati a un mese nei tre gruppi indichino il mantenimento di valori rientranti nel range fisiologico, presente già alla valutazione pre-operatoria. Dall'analisi dell'andamento post-operatorio, come visibile nell' *Immagine 4.9*, è presente in tutti i gruppi la tendenza al ritorno a valori fisiologici, dopo un'iniziale risposta post-operatoria, che si è dimostrata variabile. Nel post-operatorio può essere osservata una variabilità individuale, con alterazioni che si sono dimostrate però solo transitorie. Può essere osservata sia una riduzione, sia un aumento della produzione lacrimale, come è apparso più evidente nel gruppo CSM del nostro studio. In letteratura alcuni studi hanno suggerito come questo aumento possa rappresentare un meccanismo di compenso delle alterazioni qualitative del

film lacrimale per mantenere l'omeostasi della superficie oculare(59). A questo, può aggiungersi anche un'aumentata funzione delle ghiandole lacrimali correlato alla risposta infiammatoria post-operatoria (60). Tali meccanismi spiegano la presenza, in tutti e tre i gruppi osservati, di alcuni valori elevati nei controlli post-operatori, anche maggiori di 20-30 mm, che si sono poi normalizzati con il passare del tempo rientrando nei valori medi del gruppo.

Per quanto riguarda la stabilità del film lacrimale, valutata attraverso il **TBUT**, le tre tecniche chirurgiche hanno mostrato andamenti differenti all'interno del mese post-operatorio. Nel complesso, è stata riscontrata una tendenza verso il miglioramento della stabilità del film lacrimale, indipendentemente dalla tecnica chirurgica utilizzata (*Immagine 4.10*). Tale risultato potrebbe essere attribuito al miglioramento nella distribuzione del film lacrimale. A ciò si aggiunge anche il contributo dato dal ripristino della corretta posizione palpebrale, quindi della sua dinamica e del fenomeno dell'ammiccamento. Nel periodo post-operatorio, i pazienti sottoposti a intervento di CSM hanno mostrato un andamento inatteso; partivano dalla condizione di maggiore stabilità del film lacrimale tra i tre gruppi e a differenza dell'andamento appena descritto, questo gruppo ha registrato un evidente peggioramento a 7 giorni, con un successivo recupero a 30 giorni. Come appare più evidente nel gruppo CSM (*confronto Immagine 4.9-4.10*), si è potuto osservare il compenso quantitativo (valori più elevati allo Schirmer test I) in corrispondenza di una maggiore instabilità del film lacrimale (bassi valori di TBUT). Il peggioramento dei valori del TBUT, riscontrato nel nostro studio solo al tempo T1 nel gruppo CSM, ma di più frequente riscontro in letteratura (51), può essere attribuito, come ipotizzato nello studio di Sert et al. (49), ai cambiamenti qualitativi nella composizione del film lacrimale. Sert et al. hanno osservato infatti, un'aumentata concentrazione di citochine pro-infiammatorie e di biomarcatori dello stress ossidativo (8-OHdG) nel film lacrimale a cui attribuire l'instabilità di tale struttura. Questo effetto, tuttavia, risulta limitato in termini sia di gravità sia di durata, rispetto ai benefici che sono stati riscontrati nel tempo.

La superficie oculare, infine, è stata valutata anche attraverso lo staining corneale, secondo **la scala Oxford**, un parametro poco presente nella letteratura in relazione agli interventi di correzione della blefaroptosi. Lo studio condotto ha rilevato come nelle tre tecniche, dopo un miglioramento osservato a una settimana dall'intervento, la superficie oculare dopo un mese fosse pressoché paragonabile alla condizione di partenza osservata alla visita pre-operatoria. L'evoluzione del periodo post-operatorio (*Immagine 4.11*) dunque, può suggerire l'assenza di un danno clinicamente rilevabile nel follow-up.

La pressione intraoculare, documentata in tutte le visite effettuate, ha mostrato negli occhi analizzati una variabilità entro i limiti fisiologici. Nel periodo post-operatorio è emersa una tendenza dei valori ad aumentare verso il limite superiore, senza tuttavia raggiungere valori patologici. Una possibile spiegazione del modesto incremento della pressione intraoculare dopo gli interventi è rappresentata dalla flogosi post-operatoria, associata alla somministrazione topica di antinfiammatori a base di

corticosteroidi. Non sono state osservate variazioni della pressione intraoculare riconducibili alle tecniche chirurgiche analizzate.

I risultati suggeriscono quindi che la correzione chirurgica della blefaroptosi non causi sofferenza della superficie oculare clinicamente valutabile nel periodo postoperatorio. È stato invece osservato come ci sia stata una tendenza a miglioramenti clinicamente rilevanti dei parametri oggettivi (TBUT, MRD1) e della sintomatologia soggettivi (OSDI).

Limiti dello studio

I principali limiti dello studio sono stati:

- La ridotta numerosità campionaria
- La natura osservazionale dello studio
- L'assenza di metodiche di randomizzazione nel disegno dello studio, in quanto i pazienti sono stati candidati ai diversi interventi in funzione delle caratteristiche cliniche pre-operatorie.
- Breve periodo di follow-up. Lo studio si sofferma sull'osservazione dell'andamento dei parametri descritti fino a un mese dopo l'intervento (T2 = 30 giorni). La scelta di questo periodo non permette di individuare possibili ulteriori cambiamenti dei parametri analizzati, visibili solo dopo un periodo di follow-up più esteso.

Studi prospettici con un campione di pazienti più numeroso e l'estensione del periodo di follow-up potrebbero confermare i risultati ottenuti e osservare possibili ulteriori evoluzioni della superficie oculare dopo gli interventi di LR, MMCR e CSM.

Sono ora riportati, per i tre interventi, i grafici dell'andamento dei marker analizzati nel follow-up post-operatorio (T1 e T2) stimati con il modello di regressione.

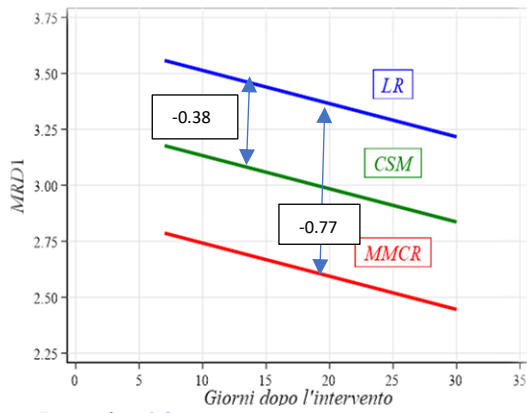


Immagine 4.8

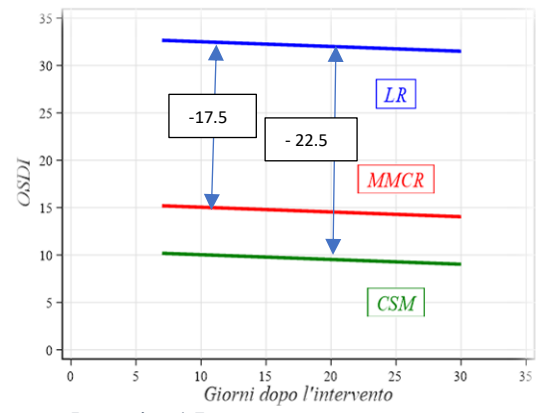


Immagine 4.7

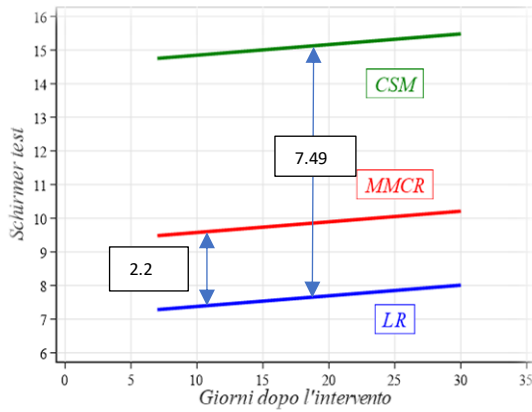


Immagine 4.10

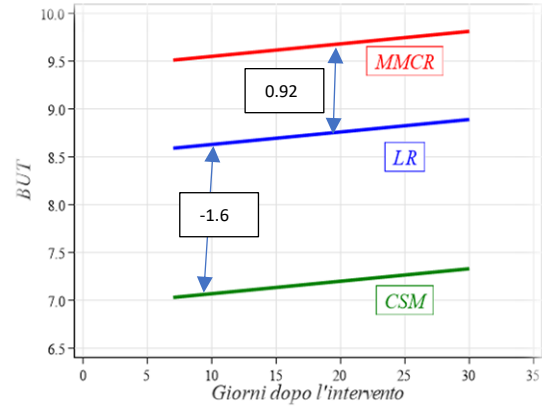


Immagine 4.9

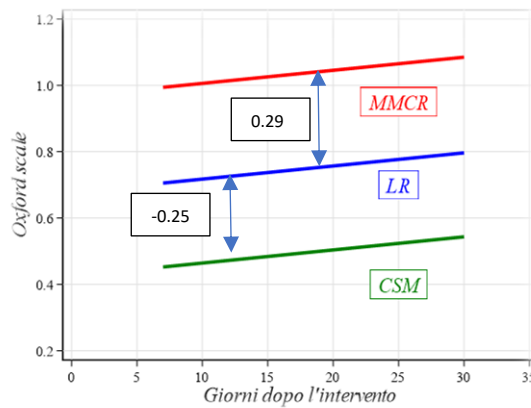


Immagine 4.11

4.5 Conclusione

In conclusione, lo studio presentato ha evidenziato come le tre tecniche chirurgiche analizzate per la correzione della blefaroptosi involutiva abbiano raggiunto risultati sovrapponibili in termini di efficacia e di sicurezza. Il miglioramento in tutti i gruppi dei valori di MRD1 ha indicato il potere di correzione delle tre tecniche. L'analisi della superficie oculare, del film lacrimale e della produzione lacrimale ha inoltre evidenziato che nessuno degli interventi ha portato, a un mese dall'intervento, a danni clinici rilevabili. Alcuni parametri hanno anzi evidenziato un miglioramento nel periodo di osservazione considerato. In particolare, il TBUT e l'OSDI hanno mostrato benefici già nell'immediato post-operatorio. Le alterazioni osservate nella produzione lacrimale e nell'integrità della superficie oculare, documentate rispettivamente attraverso lo Schirmer test I e secondo la scala Oxford, hanno mostrato un carattere transitorio raggiungendo una progressiva normalizzazione verso valori fisiologici. Quindi, sebbene tali interventi chirurgici possano generare processi infiammatori e alterazioni qualitative e quantitative del film lacrimale, sembrano essere, se manifesti, solo transitori, bilanciati dal beneficio del ripristino della corretta posizione e dinamica palpebrale.

I dati raccolti in questo studio suggeriscono, quindi, che la correzione della blefaroptosi involutiva contribuisce al miglioramento della qualità di vita dei pazienti, portando al miglioramento di una sintomatologia oculare spesso invalidante che, in alcuni casi, può rappresentare anche l'unica alterazione clinica preoperatoria riscontrabile associata alla blefaroptosi. Attraverso questi interventi si possono ottenere i risultati funzionali desiderati, senza compromettere in modo significativo la salute della superficie oculare.

Appendice A

OCULAR SURFACE INDEX (OSDI) Copyright © 1995 Allergan

Per favore, per ciascuna domanda apponga una crocetta sulla casella della risposta che meglio rappresenta la Sua condizione.

Durante la scorsa settimana ha mai avvertito:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai
1. occhi sensibili alla luce					
2. sensazione di sabbia negli occhi					
3. dolore o irritazione negli occhi					
4. visione annebbiata					
5. visione insufficiente					

Durante la scorsa settimana ha avuto problemi nello svolgimento di qualcuna di queste azioni:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
6. lettura						
7. guida notturna						
8. lavorando al computer						
9. guardando la TV						

Durante la scorsa settimana ha avvertito fastidio agli occhi in qualcuna di queste situazioni:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
10. condizioni di vento						
11. frequentando luoghi molto secchi						
12. frequentando luoghi con aria condizionata						

Sistema di punteggio: per ogni risposta si assegna il seguente punteggio

- 0 = mai,
- 1 = alcune volte,
- 2 = metà del tempo,
- 3 = quasi sempre,
- 4 = sempre.

il punteggio totale viene calcolato sulla base della seguente formula

$$\text{OSDI} = \frac{\text{(somma della severità di tutte le risposte date)} \times (100)}{\text{(numero delle risposte date)} \times (4)}$$

Valori di OSDI : 0-12 = superficie oculare normale

13-22 = condizione lieve di occhio secco

23-32 = condizione moderata di occhio secco

33-100 = condizione severa di occhio secco

Appendice B

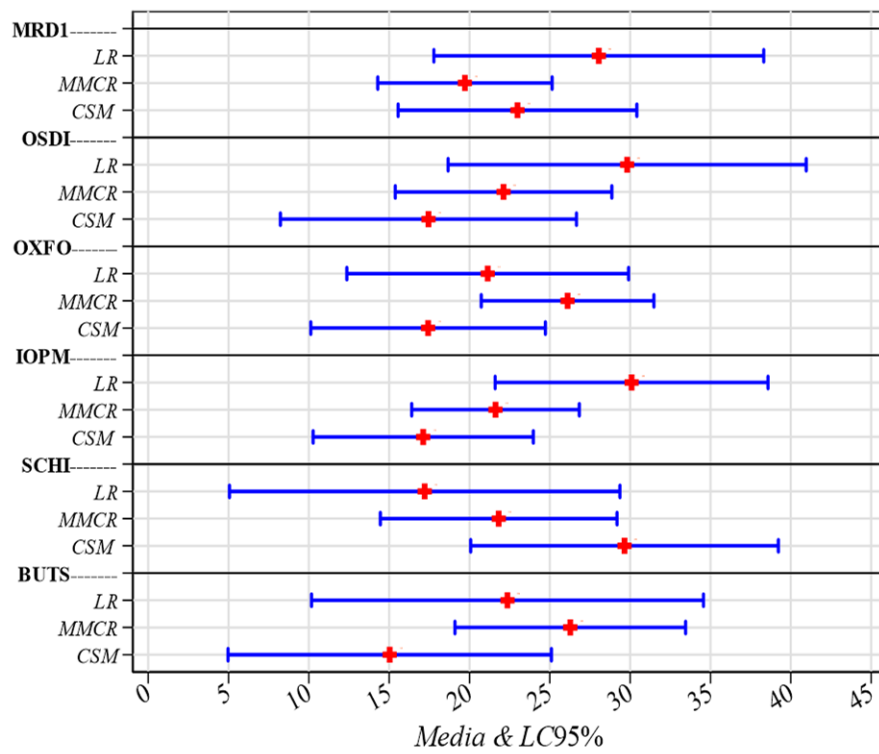


Immagine A 1 Caterpillar plot di confronto tra le tre tipologie di intervento basate sulle medie dei sei markers aggiustate per sesso, età, valore basale e visita di follow-up dei dati trasformati in ranghi

Appendice C

MRD1	Differenza	LC95%		P-value	OSDI	Differenza	LC95%		P-value
		Inf	Sup				Inf	Sup	
Intercetta	3,638	2,576	4,701		Intercetta	39,18	20,87	57,49	
Intervento				0,367	Intervento				0,07
LR	0,000	(Rif.)			LR	0,00	(Rif.)		
MMCR	-0,771	-1,969	0,426		MMCR	-17,46	-33,31	-1,61	
CSM	-0,381	-1,712	0,950		CSM	-22,47	-41,00	-3,94	
Follow-up				0,251	Follow-up				0,72
7 giorni	0,000	(Rif.)			7 giorni	0,00	(Rif.)		
30 giorni	-0,341	-0,923	0,241		30 giorni	-1,15	-7,33	5,03	
Sesso				0,587	Sesso				0,76
Maschio	0,000	(Rif.)			Maschio	0,00	(Rif.)		
Femmina	-0,208	-0,958	0,543		Femmina	-1,93	-14,45	10,58	
MRD1 basale	0,103	-0,219	0,425	0,530	OSDI basale	-0,18	-0,50	0,14	0,27
Età	-0,017	-0,076	0,041	0,562	Età	0,37	-0,57	1,31	0,44

OXFO	Differenza	LC95%		P-value	IOPM	Differenza	LC95%		P-value
		Inf	Sup				Inf	Sup	
Intercetta	0,488	-0,210	1,185		Intercetta	11,84	7,61	16,07	
Intervento				0,327	Intervento				0,147
LR	0,000	(Rif.)			LR	0,00	(Rif.)		
MMCR	0,289	-0,360	0,957		MMCR	-1,32	-2,95	0,32	
CSM	-0,253	-0,994	0,488		CSM	-1,97	-3,80	-0,13	
Follow-up				0,570	Follow-up				0,005
7 giorni	0,000	(Rif.)			7 giorni	0,00	(Rif.)		
30 giorni	0,091	-0,222	0,101		30 giorni	1,18	0,35	2,01	
Sesso				0,207	Sesso				0,024
Maschio	0,000	(Rif.)			Maschio	0,00	(Rif.)		
Femmina	0,319	-0,177	0,815		Femmina	-1,46	-2,73	-0,19	
OXFO basale	0,042	-0,177	0,262	0,707	IOPM basale	0,21	-0,05	0,47	0,121
Età	-0,003	-0,039	0,033	0,866	Età	0,04	-0,06	0,15	0,421

Immagine B1 Tabelle dei dati ottenuti dall'analisi con modello di regressione per i 6 marker analizzati

OXFO	Differenza	LC95%		P-value	IOPM	Differenza	LC95%		P-value
		Inf	Sup				Inf	Sup	
Intercetta	0,488	-0,210	1,185		Intercetta	11,84	7,61	16,07	
Intervento				0,327	Intervento				0,147
LR	0,000	(Rif.)			LR	0,00	(Rif.)		
MMCR	0,289	-0,360	0,957		MMCR	-1,32	-2,95	0,32	
CSM	-0,253	-0,994	0,488		CSM	-1,97	-3,80	-0,13	
Follow-up				0,570	Follow-up				0,005
7 giorni	0,000	(Rif.)			7 giorni	0,00	(Rif.)		
30 giorni	0,091	-0,222	0,101		30 giorni	1,18	0,35	2,01	
Sesso				0,207	Sesso				0,024
Maschio	0,000	(Rif.)			Maschio	0,00	(Rif.)		
Femmina	0,319	-0,177	0,815		Femmina	-1,46	-2,73	-0,19	
OXFO basale	0,042	-0,177	0,262	0,707	IOPM basale	0,21	-0,05	0,47	0,121
Età	-0,003	-0,039	0,033	0,866	Età	0,04	-0,06	0,15	0,421

Immagine B 2 Tabelle dati ottenuti dall'analisi con modello di regressione per i 6 marker analizzati

Marker	Intervento	Dai originali					
		Media	LC95%		Differenza	LC95%	
MRD1	LR	3,39	2,41	4,36	0,000	(Rif.)	
	MMCR	2,62	2,10	3,13	-0,771	-1,969	0,426
	CSM	3,01	2,30	3,71	-0,381	-1,712	0,950
OSDI	LR	32,08	18,84	45,31	0,00	(Rif.)	
	MMCR	14,62	6,64	22,60	-17,46	-33,31	-1,61
	CSM	9,61	-1,64	20,85	-22,47	-41,00	-3,94
OXFO	LR	0,751	0,208	1,294	0,000	(Rif.)	
	MMCR	1,040	0,707	1,372	0,289	-0,360	0,937
	CSM	0,498	0,052	0,944	-0,253	-0,994	0,488
IOPM	LR	14,6	13,3	16,0	0,00	(Rif.)	
	MMCR	13,3	12,5	14,1	-1,32	-2,95	0,32
	CSM	12,7	11,6	13,8	-1,97	-3,80	-0,13
SCHI	LR	7,65	0,48	14,81	0,000	(Rif.)	
	MMCR	9,85	5,49	14,20	2,199	-6,349	10,747
	CSM	15,12	9,38	20,85	7,469	-2,194	17,132
BUTS	LR	8,74	6,07	11,41	0,000	(Rif.)	
	MMCR	9,66	8,09	11,23	0,921	-2,197	4,039
	CSM	7,18	4,96	9,40	-1,560	-5,362	2,243

Immagine B3 Tabella riassuntiva dei dati ottenuti dall'analisi con modello di regressione dei 6 marker analizzati, con le differenze osservate tra gli interventi nel periodo post-operatorio.

Marker	Intervento	Trasformazione in rango					
		Media	LC95%		Differenza	LC95%	
MRD1	LR	28,05	17,78	38,31	0,00	(Rif.)	
	MMCR	19,71	14,29	25,14	-8,33	-20,93	4,26
	CSM	22,99	15,56	30,42	-5,06	-19,06	8,94
OSDI	LR	29,81	18,67	40,96	0,00	(Rif.)	
	MMCR	22,12	15,38	28,86	-7,69	-20,96	5,58
	CSM	17,44	8,23	26,66	-12,37	-27,77	3,04
OXFO	LR	21,13	12,36	29,90	0,00	(Rif.)	
	MMCR	26,10	20,73	31,48	4,97	-5,51	15,45
	CSM	17,42	10,12	24,72	-3,71	-15,78	8,35
IOPM	LR	30,09	21,60	38,58	0,00	(Rif.)	
	MMCR	21,62	16,40	26,83	-8,47	-18,67	1,73
	CSM	17,12	10,27	23,97	-12,97	-24,38	-1,56
SCHI	LR	17,21	5,06	29,36	0,00	(Rif.)	
	MMCR	21,82	14,45	29,18	4,61	-9,86	19,07
	CSM	29,65	20,07	39,22	12,44	-3,85	28,73
BUTS	LR	22,36	10,16	34,56	0,00	(Rif.)	
	MMCR	26,27	19,09	33,45	3,91	-10,31	18,13
	CSM	15,03	4,97	25,09	-7,33	-24,61	9,95

Immagine B 4 Tabella dei dati di trasformazione in ranghi dei valori ottenuti mediante analisi secondo modello di regressione.

CAPITOLO 5

Bibliografia e Sitografia

1. Koka K, Zeppieri M, Vadeo A, Patel BC. Blepharoptosis (Ptosis): Classification, Evaluation, and Surgical Management. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [citato 30 maggio 2026]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539828/> PubMed PMID: 30969650.
2. Battu VK, Meyer DR, Wobig JL. Improvement in Subjective Visual Function and Quality of Life Outcome Measures After Blepharoptosis Surgery. *Am J Ophthalmol*. 1 giugno 1996;121(6):677–86. doi:10.1016/S0002-9394(14)70634-8 PubMed PMID: 8644811.
3. Freeman EE, Muñoz B, Rubin G, West SK. Visual field loss increases the risk of falls in older adults: the Salisbury eye evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. ottobre 2007;48(10):4445–50. doi:10.1167/iops.07-0326 PubMed PMID: 17898264.
4. 02-Fundamentals and Principles of Ophthalmology.
5. Trattato di anatomia umana - Anastasi Vol. 3 (versione blu).
6. 07-Oculofacial Plastic and Orbital Surgery.
7. Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice, 40th Ed.
8. Anatomy of lower eyelid and eyelid–cheek junction. *Ann Chir Plast Esthét*. 1 ottobre 2017;62(5):365–74. doi:10.1016/j.anplas.2017.09.007
9. Netter's Atlas of Human Anatomy 7ed.
10. Yazdani M. Tear film lipid layer and corneal oxygenation: a new function? *Eye*. dicembre 2023;37(17):3534–41. doi:10.1038/s41433-023-02557-1 PubMed PMID: 37138094; PubMed Central PMCID: PMC10686381.
11. Jin Tan MC, Young S, Amrith S, Sundar G. Epidemiology of Oculoplastic Conditions: The Singapore Experience. *Orbit*. 1 aprile 2012;31(2):107–13. doi:10.3109/01676830.2011.638095 PubMed PMID: 22489853.
12. Sridharan GV, Tallis RC, Leatherbarrow B, Forman WM. A community survey of ptosis of the eyelid and pupil size of elderly people. *Age Ageing*. gennaio 1995;24(1):21–4. doi:10.1093/ageing/24.1.21 PubMed PMID: 7762457.
13. SooHoo JR, Davies BW, Allard FD, Durairaj VD. Congenital ptosis. *Surv Ophthalmol*. 1 settembre 2014;59(5):483–92. doi:10.1016/j.survophthal.2014.01.005 PubMed PMID: 24657037.
14. Hornblass A, Kass LG, Ziffer AJ. Amblyopia in congenital ptosis. *Ophthalmic Surg*. 1995;26(4):334–7. PubMed PMID: 8532286.
15. Latting MW, Huggins AB, Marx DP, Giacometti JN. Clinical Evaluation of Blepharoptosis: Distinguishing Age-Related Ptosis from Masquerade Conditions. *Semin Plast Surg*. febbraio 2017;31(1):5. doi:10.1055/s-0037-1598188 PubMed PMID: 28255284.
16. Park RB, Akella SS, Aakalu VK. A review of surgical management of progressive myogenic ptosis. *Orbit*. 2 gennaio 2023;42(1):11–24. doi:10.1080/01676830.2022.2122514

17. Finsterer J. Ptosis: Causes, Presentation, and Management. *Aesthetic Plast Surg.* 1 giugno 2003;27(3):193–204. doi:10.1007/s00266-003-0127-5
18. Bacharach J, Lee WW, Harrison AR, Freddo TF. A review of acquired blepharoptosis: prevalence, diagnosis, and current treatment options. *Eye.* settembre 2021;35(9):2468–81. doi:10.1038/s41433-021-01547-5 PubMed PMID: 33927356; PubMed Central PMCID: PMC8376882.
19. Sridharan GV, Tallis RC, Leatherbarrow B, Forman WM. A community survey of ptosis of the eyelid and pupil size of elderly people. *Age Ageing.* gennaio 1995;24(1):21–4. doi:10.1093/ageing/24.1.21 PubMed PMID: 7762457.
20. Kim MH, Cho J, Zhao D, Woo KI, Kim YD, Kim S, et al. Prevalence and associated factors of blepharoptosis in Korean adult population: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011. *Eye.* giugno 2017;31(6):940–6. doi:10.1038/eye.2017.43 PubMed PMID: 28338663; PubMed Central PMCID: PMC5518839.
21. Hashemi H, Khabazkhoob M, Emamian MH, Yekta A, Jafari A, Nabovati P, et al. The prevalence of ptosis in an Iranian adult population. *J Curr Ophthalmol.* settembre 2016;28(3):142–5. doi:10.1016/j.joco.2016.04.005 PubMed PMID: 27579459; PubMed Central PMCID: PMC4992112.
22. Satariano N, Brown MS, Zwiebel S, Guyuron B. Environmental Factors That Contribute to Upper Eyelid Ptosis: A Study of Identical Twins. *Aesthet Surg J.* 1 marzo 2015;35(3):235–41. doi:10.1093/asj/sju070
23. Fujiwara T, Matsuo K, Kondoh S, Yuzuriha S. Etiology and Pathogenesis of Aponeurotic Blepharoptosis. *Ann Plast Surg [Internet].* gennaio 2001 [citato 27 marzo 2026];46(1):29. Disponibile su: https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/fulltext/2001/01000/etiology_and_pathogenesis_of_a_poneurotic.6.aspx
24. Pereira LS, Hwang TN, Kersten RC, Ray K, McCulley TJ. Levator Superioris Muscle Function in Involutional Blepharoptosis. *Am J Ophthalmol.* 1 giugno 2008;145(6):1095-1098.e2. doi:10.1016/j.ajo.2008.02.002
25. Patel K, Carballo S, Thompson L. Ptosis. *Dis Mon.* marzo 2017;63(3):74–9. doi:10.1016/j.disamonth.2016.10.004
26. Zloto O, Matani A, Prat D, Leshno A, Ben Simon G. The Effect of a Ptosis Procedure Compared to an Upper Blepharoplasty on Dry Eye Syndrome. *Am J Ophthalmol.* aprile 2020;212:1–6. doi:10.1016/j.ajo.2019.11.021 PubMed PMID: 31770512.
27. Koka K, Patel BC. Ptosis Correction. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [citato 26 aprile 2026]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539828/> PubMed PMID: 30969650.
28. Lee S, Song T, Lee JK, Lee J. Effective encoder-decoder network for pupil light reflex segmentation in facial photographs of ptosis patients. *Sci Rep.* 31 ottobre 2024;14(1):26220. doi:10.1038/s41598-024-77001-9
29. Correia Pereira MV, Firmato Glória AL. Lagophthalmos. *Semin Ophthalmol.* 1 maggio 2010;25(3):72–8. doi:10.3109/08820538.2010.488578 PubMed PMID: 20590416.
30. Vidas Pauk S, Petriček I, Jukić T, Popović-Suić S, Tomić M, Kalauz M, et al. NONINVASIVE TEAR FILM BREAK-UP TIME ASSESSMENT USING HANDHELD LIPID LAYER

- EXAMINATION INSTRUMENT. *Acta Clin Croat.* marzo 2019;58(1):63–71.
doi:10.20471/acc.2019.58.01.09 PubMed PMID: 31363327; PubMed Central PMCID: PMC6629192.
31. Brott NR, Zeppieri M, Ronquillo Y. Schirmer Test. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [citato 15 marzo 2026]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559159/> PubMed PMID: 32644585.
 32. 08-External Disease and Cornea.
 33. American Academy of Ophthalmology [Internet]. 2025 [citato 16 marzo 2026]. Oxford Grading System. Disponibile su: <https://www.aao.org/education/image/oxford-grading-system-1>
 34. Brito EM, Ferri F, Odulanmi T, Vera Silva MA, Cordero JP, Foran L, et al. Oxymetazoline and Blepharoptosis: A Case Series and Proposed Treatment Algorithm. *Cureus.* 17(7):e88649. doi:10.7759/cureus.88649 PubMed PMID: 40861715; PubMed Central PMCID: PMC12374245.
 35. Cahill KV, Bradley EA, Meyer DR, Custer PL, Holck DE, Marcet MM, et al. Functional Indications for Upper Eyelid Ptosis and Blepharoplasty Surgery: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 1 dicembre 2011;118(12):2510–7. doi:10.1016/j.optha.2011.09.029 PubMed PMID: 22019388.
 36. Morocho G, Aldecoa JP, Fridrich G, Vivante S, Gorjovsky N. Comparing anterior and posterior approaches for levator aponeurosis advancement: eyelid opening outcomes. *Arch Soc Espanola Oftalmol.* dicembre 2025;100(12):767–74. doi:10.1016/j.oftale.2025.10.005 PubMed PMID: 41101525.
 37. Allard FD, Durairaj VD. Current Techniques in Surgical Correction of Congenital Ptosis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010;17(2):129–33. doi:10.4103/0974-9233.63073 PubMed PMID: 20616918; PubMed Central PMCID: PMC2892127.
 38. Allen RC, Saylor MA, Nerad JA. The current state of ptosis repair: a comparison of internal and external approaches. *Curr Opin Ophthalmol.* settembre 2011;22(5):394. doi:10.1097/ICU.0b013e32834994a0
 39. Mancini R, Forouzan P, Keenum ZG, Tenzel PA, Petroll WM. Sutureless Conjunctiva-Sparing Posterior Ptosis Repair Surgery: A Novel Technique. *Am J Ophthalmol.* 1 luglio 2023;251:77–89. doi:10.1016/j.ajo.2023.03.001 PubMed PMID: 36898493.
 40. Karam M, Alsaif A, Abul A, Alkhabbaz A, Alotaibi A, Shareef E, et al. Muller’s muscle conjunctival resection versus external levator advancement for ptosis repair: systematic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol.* 1 luglio 2023;43(7):2563–73. doi:10.1007/s10792-023-02633-1
 41. Baldwin HC, Bhagey J, Khooshabeh R. Open sky Müller muscle-conjunctival resection in phenylephrine test-negative blepharoptosis patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* luglio 2005;21(4):276–80. doi:10.1097/01.iop.0000167789.39570.3e PubMed PMID: 16052140.
 42. Rootman DB, Karlin J, Moore G, Goldberg R. The Role of Tissue Resection Length in the Determination of Post-Operative Eyelid Position for Muller’s Muscle-Conjunctival Resection Surgery. *Orbit.* 4 marzo 2015;34(2):92–8. doi:10.3109/01676830.2014.999096 PubMed PMID: 25804327.
 43. Putterman AM. Müllers muscle-conjunctival resection ptosis procedure. *Aust N Z J Ophthalmol.* maggio 1985;13(2):179–83. doi:10.1111/j.1442-9071.1985.tb00419.x PubMed PMID: 4052266.

44. Koka K, Patel BC. Ptosis Correction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [citato 20 marzo 2026]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539828/> PubMed PMID: 30969650.
45. Müller's Muscle-Conjunctival Resection (MMCR) Blepharoptosis Repair - EyeWiki [Internet]. [citato 26 aprile 2026]. Disponibile su: https://eyewiki.org/M%C3%BCller%E2%80%99s_Muscle-Conjunctival_Resection_%28MMCR%29_Blepharoptosis_Repair
46. Fechner M, Kappen IFPM, van Rooij JAF, van der Lei B. Posterior Müller Muscle-Conjunctival Resection as a First Step to Treat Eyelid Ptosis: Clinical Results and Treatment Algorithm. *Aesthetic Surg J Open Forum*. 2 febbraio 2024;6:ojad111. doi:10.1093/asjof/ojad111 PubMed PMID: 38887214; PubMed Central PMCID: PMC11181947.
47. Fatani DR, Kamal YF, AlSulaiman HM. Müller muscle-Conjunctival Resection (MMCR) Surgery: A Comprehensive Literature Review. *Eur J Ophthalmol*. 1 gennaio 2025;35(1):77–87. doi:10.1177/11206721241249505
48. Gildener-Leapman JR, Sheps I, Stein R, Benyamini O, Milstein A, Hartstein ME. The Sutureless Mullerectomy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. giugno 2019;35(3):290. doi:10.1097/IOP.0000000000001331
49. Sert S, Arıcı C, Mergen B, Ekmekçi ÖB. The Effect of Conjunctiva-Müller Muscle Resection on Tear Oxidative Stress Levels in Patients with Blepharoptosis. *Turk J Ophthalmol*. 54(3):133–9. doi:10.4274/tjo.galenos.2024.02697 PubMed PMID: 38836622; PubMed Central PMCID: PMC11589306.
50. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf*. 1 luglio 2017;TFOS International Dry Eye WorkShop (DEWS II)15(3):511–38. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.004
51. Aydemir E, Aksoy Aydemir G. Changes in Tear Meniscus Analysis After Ptosis Procedure and Upper Blepharoplasty. *Aesthetic Plast Surg*. 1 aprile 2022;46(2):732–41. doi:10.1007/s00266-021-02613-9
52. Beaulieu R, McDonnell E, Scofield-Kaplan SM, Evers BM, Hogan RN, Mancini R. Conjunctival changes following Muller's muscle conjunctival resection. *Int Ophthalmol*. giugno 2022;42(6):1689–95. doi:10.1007/s10792-021-02163-8 PubMed PMID: 35094223.
53. Wee SW, Lee JK. Clinical Outcomes of Conjunctiva-Müller Muscle Resection: Association With Phenylephrine Test–Negative Blepharoptosis and Dry Eye Syndrome. *J Craniofac Surg*. maggio 2014;25(3):898. doi:10.1097/SCS.0000000000000559
54. Savur F, Güler MS. Evaluation of the effect of Muller muscle-conjunctival resection on meibomian glands by meibography. *Arq Bras Oftalmol*. 2024;88(2):e20240029. doi:10.5935/0004-2749.2024-0029 PubMed PMID: 39319918; PubMed Central PMCID: PMC12668694.
55. Danesh J, Ugradar S, Goldberg R, Rootman DB. A novel technique for the measurement of eyelid contour to compare outcomes following Muller's muscle-conjunctival resection and external levator resection surgery. *Eye*. settembre 2018;32(9):1493–7. doi:10.1038/s41433-018-0105-4 PubMed PMID: 29799019; PubMed Central PMCID: PMC6137047.
56. Yeh SH, Liao SL, Wei YH. Efficacy and predictability of Muller's muscle-conjunctival resection with different tarsectomy lengths for unilateral blepharoptosis treatment. *BMC*

- Ophthalmol. 12 febbraio 2021;21:83. doi:10.1186/s12886-021-01849-y PubMed PMID: 33579223; PubMed Central PMCID: PMC7881611.
57. Fechner M, Kappen IFPM, van Rooij JAF, van der Lei B. Posterior Müller Muscle-Conjunctival Resection as a First Step to Treat Eyelid Ptosis: Clinical Results and Treatment Algorithm. *Aesthetic Surg J Open Forum*. 2 febbraio 2024;6:ojad111. doi:10.1093/asjof/ojad111 PubMed PMID: 38887214; PubMed Central PMCID: PMC11181947.
58. Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, Snedecor SJ. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 16 settembre 2015;9:1719–30. doi:10.2147/OPTH.S89700 PubMed PMID: 26396495; PubMed Central PMCID: PMC4577273.
59. Arita R, Morishige N, Koh S, Shirakawa R, Kawashima M, Sakimoto T, et al. Increased Tear Fluid Production as a Compensatory Response to Meibomian Gland Loss: A Multicenter Cross-sectional Study. *Ophthalmology*. maggio 2015;122(5):925–33. doi:10.1016/j.ophtha.2014.12.018 PubMed PMID: 25626757.
60. Kim HH, Paiva CSD, Yen MT. Effects of upper eyelid blepharoplasty on ocular surface sensation and tear production. *Can J Ophthalmol*. 1 ottobre 2007;42(5):739–42. doi:10.3129/i07-141 PubMed PMID: 17823642.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ora ringraziare chi ha reso possibile la realizzazione di questo lavoro.

Ringrazio il Professore Michele Iester per la supervisione scientifica, la disponibilità e il supporto fornito durante la realizzazione del progetto.

Ringrazio la Professoressa Chiara del Noce per avermi dato l'opportunità di prendere parte e sviluppare questo interessante progetto. La ringrazio inoltre per la sua disponibilità e gentilezza dimostrate durante il mio percorso presso la Clinica Oculistica.

Desidero inoltre ringraziare la Dottoressa Giorgia Eufemia per il suo fondamentale contributo in questo percorso. Mi ha seguita con pazienza e supportata nelle diverse fasi di sviluppo del progetto dandomi consigli preziosi.

Infine, vorrei ringraziare il Dottor Vincenzo Fontana, la cui competenza e disponibilità sono state indispensabili per l'analisi dei dati di questo studio.