

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA



SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia,
Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI)

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico
in Medicina e Chirurgia

Tesi di laurea in Medicina e Chirurgia

Profilo clinico e istologico della congiuntivo- Müllerectomia nel paziente con ptosi

RELATORE

chiarissimo prof. Aldo Vagge

CANDIDATO

Andrea Viale

CORRELATORE

chiarissima prof.ssa Chiara Del Noce

ANNO ACCADEMICO 2025-2026

INDICE GENERALE

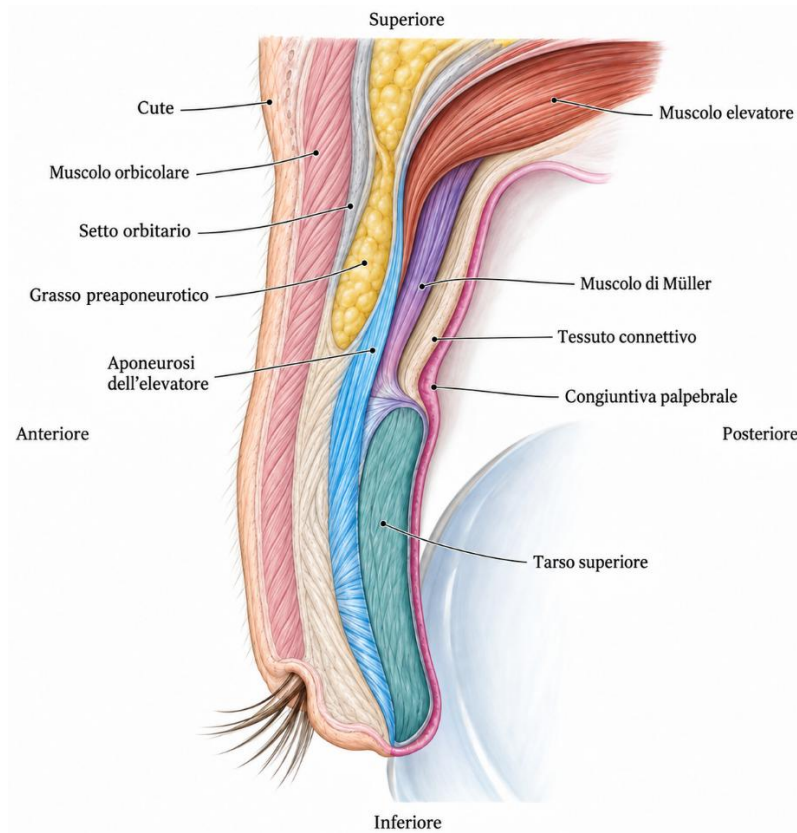
CAPITOLO 1 – ANATOMIA DELLE PALPEBRE	4
1.1 CUTE PALPEBRALE	5
1.2 MUSCOLO ORBICOLARE DELL'OCCHIO	5
1.3 SETTO ORBITARIO	7
1.4 COMPARTIMENTI ADIPOSI PALPEBRALI E PERIORBITARI	8
1.5 RETRATTORI PALPEBRALI	9
1.5.1 Muscolo elevatore della palpebra superiore	9
1.5.2 Muscolo di Müller	11
1.5.3 Retrattori della palpebra inferiore	12
1.6 TARSO E TENDINI CANTALI	13
1.7 CONGIUNTIVA	15
1.8 MARGINE PALPEBRALE E GIUNZIONE MUCOCUTANEA	18
1.9 VASCOLARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO	19
1.10 INNERVAZIONE	20
CAPITOLO 2 - BLEFAROPTOSI	21
2.1 CLASSIFICAZIONE ED EZIOLOGIA	21
2.2 PTOSI APONEUROTICA ACQUISITA	22
2.2.1 Ptosì involutiva	22
2.2.2 Ptosì postchirurgica	23
2.2.3 Altre forme di ptosì aponeurotica acquisita	24
2.3 FISIOPATOLOGIA DELLA PTOSI APONEUROTICA	25
2.3.1 Alterazioni dell'aponeurosi e del complesso elevatore	25
2.3.2 Ruolo del muscolo di Müller e correlati istologici	28
2.4 VALUTAZIONE CLINICA	31
2.4.1 Anamnesi ed esame obiettivo	31
2.4.2 Misurazioni palpebrali	32
2.4.3 Test complementari e test alla fenilefrina	34
2.5 PRINCIPI DI TRATTAMENTO	37
2.5.1 Trattamento medico	37
2.5.2 Trattamento chirurgico: principi e indicazioni	38
CAPITOLO 3 – CONGIUNTIVO-MÜLLERECTOMIA	40
3.1 EVOLUZIONE STORICA E RAZIONALE DELLA PROCEDURA	40
3.2 INDICAZIONI E SELEZIONE DEL PAZIENTE	41
3.2.1 Criteri clinici di selezione	41
3.2.2 Ruolo del test alla fenilefrina nella CMMR	42
3.3 TECNICA CHIRURGICA	43
3.3.1 Tecnica classica	43
3.3.2 Varianti tecniche di rilievo	45
3.4 QUANTIFICAZIONE DELLA RESEZIONE E ALGORITMI CHIRURGICI	46
3.5 ASPETTI ISTOLOGICI DELLA CONGIUNTIVO-MÜLLERECTOMIA	48
3.5.1 Composizione tissutale dei campioni resecati	48
3.5.2 Reperti istopatologici e correlazioni clinico-istologiche	50

3.6 MECCANISMO D'AZIONE DELLA CMMR.....	52
3.7 RISULTATI CLINICI E PREVEDIBILITÀ.....	54
3.8 COMPLICANZE, SUPERFICIE OCULARE E LIMITI DELLA PROCEDURA.....	57
CAPITOLO 4 – LO STUDIO	60
4.1 RAZIONALE E OBIETTIVI	60
4.2 MATERIALI E METODI.....	60
4.2.1 Disegno dello studio e selezione dei pazienti.....	60
4.2.2 Valutazione clinica e outcome	61
4.2.3 Intervento e analisi istologica	61
4.2.4 Analisi statistica.....	62
4.2.5 Aspetti etici.....	62
4.3 RISULTATI	63
4.3.1 Caratteristiche della casistica	63
4.3.2 Reperti istologici	63
4.3.3 Esiti clinici	64
4.3.4 Associazioni clinico-istologiche.....	64
4.3.5 Analisi aggiustate e sensibilità	65
4.4 DISCUSSIONE	66
4.4.1 Esito clinico e significato delle associazioni istologiche	66
4.4.2 Identificazione del Müller e interpretazione del meccanismo d'azione...67	
4.4.3 Infiltrato infiammatorio e identificazione muscolare	68
4.4.4 Morfologia muscolare ed età	69
4.4.5 MRD1 basale ed entità della resezione	70
4.4.6 Osservazioni nei casi dopo chirurgia del glaucoma	70
4.5 LIMITI DELLO STUDIO.....	71
4.6 CONCLUSIONI	73
BIBLIOGRAFIA.....	75

CAPITOLO 1 – ANATOMIA DELLE PALPEBRE

Le palpebre sono strutture anatomiche complesse e altamente mobili, deputate alla protezione della superficie oculare e alla distribuzione del film lacrimale; partecipano inoltre alla comunicazione non verbale.

Da un punto di vista anatomico-chirurgico, ciascuna palpebra può essere suddivisa in due lamelle, una anteriore e una posteriore. La lamella anteriore è costituita dalla cute e dal muscolo orbicolare, mentre la composizione della lamella posteriore differisce a seconda che si consideri la palpebra superiore o inferiore. La lamella posteriore della palpebra superiore è formata dal tarso superiore, dall'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra superiore, dal muscolo di Müller e dalla congiuntiva palpebrale, mentre la lamella posteriore della palpebra inferiore è costituita dal tarso inferiore, dai retrattori della palpebra inferiore e dalla congiuntiva palpebrale.



1.1 CUTE PALPEBRALE

La cute palpebrale è la più sottile dell'organismo e si caratterizza per la scarsità di tessuto adiposo sottocutaneo.[1, 2] Dal punto di vista istologico, l'epidermide palpebrale presenta le caratteristiche della cute sottile ed è costituita dagli strati basale, spinoso, granuloso e corneo, mentre è assente lo strato lucido.[3] La sua particolare sottigliezza, associata alla continua mobilità delle palpebre durante l'ammicciamento, contribuisce alla progressiva lassità che può manifestarsi con l'invecchiamento. I rapporti con i piani sottostanti variano nelle diverse regioni della palpebra: a livello pretarsale i tessuti superficiali sono saldamente aderenti alle strutture profonde, mentre nella regione preseptale presentano connessioni più lasse, determinando la presenza di spazi potenziali nei quali possono accumularsi liquidi.[1, 2]

Nella palpebra superiore il profilo cutaneo è caratterizzato dal solco palpebrale superiore e dalla piega palpebrale superiore.[1, 4] Il solco palpebrale corrisponde approssimativamente al livello in cui le espansioni anteriori dell'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra superiore si inseriscono nei setti tra i fasci pretarsali del muscolo orbicolare e si dirigono verso la cute; esso è situato in prossimità del margine superiore del tarso.[1, 5] La piega palpebrale è invece costituita dalla cute preseptale lassa e dai tessuti sottocutanei posti superficialmente alla zona di confluenza tra il setto orbitario e l'aponeurosi dell'elevatore.[1, 4]

1.2 MUSCOLO ORBICOLARE DELL'OCCHIO

Il muscolo orbicolare dell'occhio è il principale muscolo protrattore delle palpebre ed è innervato dal nervo facciale. La sua contrazione determina il restringimento della fessura palpebrale fino alla chiusura delle palpebre e alcune sue componenti contribuiscono al funzionamento della pompa lacrimale. Dal punto di vista anatomico, il muscolo orbicolare viene distinto in tre porzioni: pretarsale, preseptale e orbitaria. Le parti pretarsale e preseptale

intervengono nei movimenti involontari associati all'ammiccamento, mentre la parte orbitaria è coinvolta nella chiusura forzata delle palpebre.[1]

Le porzioni pretarsali dell'orbicolare delle palpebre superiore e inferiore presentano medialmente una componente superficiale, in rapporto con il braccio anteriore del tendine cantale mediale, e una componente profonda, che prende origine dalla cresta lacrimale posteriore. In prossimità del canalicolo comune, le componenti profonde delle porzioni pretarsali superiore e inferiore si fondono, formando un fascio muscolare ben definito, ossia il muscolo di Horner. Il muscolo di Horner è strettamente connesso alla cresta lacrimale posteriore e decorre in intimo rapporto con i canalicoli lacrimali.[1, 6] Grazie a tali rapporti anatomici, esso partecipa al funzionamento della pompa lacrimale.[6, 7] Lateralmente, invece, le porzioni pretarsali della palpebra superiore e inferiore convergono nella regione cantale laterale, dove le loro fibre si intrecciano con la componente fibrosa del tendine cantale laterale.[8]

In prossimità del margine palpebrale, è presente un fascio muscolare striato distinto dalla porzione pretarsale propriamente detta, il muscolo di Riolan.[1, 9] Esso forma la linea grigia[1, 10] e contribuisce al mantenimento della posizione delle ciglia, all'ammiccamento e alla fuoriuscita del secreto delle ghiandole di Meibomio mediante compressione meccanica.[1, 11]

La porzione preseptale dell'orbicolare prende origine medialmente in rapporto con il complesso cantale mediale. Lateralmente le porzioni preseptali superiore e inferiore convergono nella regione cantale laterale.[1]

La porzione orbitaria origina medialmente dal braccio anteriore del tendine cantale mediale, dal processo orbitario dell'osso frontale e dal processo frontale del mascellare, anteriormente alla cresta lacrimale anteriore. Le sue fibre descrivono un'ellisse continua intorno alla rima orbitaria e si inseriscono in prossimità della loro origine.[1] Superiormente presenta inoltre rapporti con la muscolatura della regione sopraccigliare e glabellare, in particolare con i

muscoli frontale, corrugatore del sopracciglio, depressore del sopracciglio e procero.[12]

1.3 SETTO ORBITARIO

Il setto orbitario è una sottile lamina di tessuto fibroso che costituisce il limite anteriore dell'orbita, separando i piani palpebrali superficiali dal contenuto orbitario. Origina dal periostio in corrispondenza dei margini orbitari superiore e inferiore, a livello dell'arcus marginalis.[1, 13]

Nella palpebra superiore il setto si estende dal margine orbitario superiore, decorrendo anteriormente al muscolo elevatore della palpebra superiore e alla sua aponeurosi, con la quale si fonde 2–5 mm al di sopra del margine superiore del tarso.[1, 14, 15] La regione di giunzione tra setto e aponeurosi trova diverse descrizioni nella letteratura anatomica. Secondo la visione classica il setto distale si separa in due strati: lo strato anteriore prosegue distalmente e si unisce alla componente posteriore dell'elevatore formando la fascia congiunta, mentre lo strato posteriore si riflette diventando contiguo con lo strato anteriore dell'aponeurosi dell'elevatore.[14, 16]

Un recente studio istologico ha invece osservato che il setto propriamente detto è costituito da un singolo strato fibroso: in corrispondenza della giunzione con l'aponeurosi esso prosegue distalmente verso il tarso, mentre la lamina che si riflette posteriormente sull'aponeurosi appartiene alla capsula del grasso preaponeurotico.[17] Secondo questa interpretazione, il termine *conjoined fascia* (fascia congiunta) viene quindi ridefinito per indicare il complesso fasciale di fusione tra setto e aponeurosi, e non una struttura autonoma.[16, 17] Tale complesso fasciale partecipa, insieme alle espansioni dell'aponeurosi dell'elevatore, alla configurazione della piega palpebrale superiore.[4, 16]

Nella palpebra inferiore il setto decorre anteriormente ai retrattori della palpebra ed entra in rapporto con la fascia capsulopalpebrale alcuni millimetri al di sotto del margine tarsale inferiore; il grado e il livello di questa

connessione presentano variabilità anatomica.[18, 19] Medialmente, il setto si inserisce sulla cresta lacrimale anteriore e sul tendine cantale mediale, mentre il sacco lacrimale rimane posteriormente al setto.[20]

1.4 COMPARTIMENTI ADIPOS PALPEBRALI E PERIORBITARI

Le palpebre e la regione periorbitaria presentano vari cuscinetti adiposi, i quali si possono distinguere topograficamente in retrosettali e in più superficiali, preseptali o suborbicolari. Nella palpebra superiore il grasso orbitario retrosettale è situato tra il setto e l'aponeurosi del muscolo elevatore, mentre in quella inferiore è compreso tra il setto e la fascia capsulopalpebrale.[1]

Nella palpebra superiore si distinguono due principali cuscinetti adiposi retrosettali: quello centrale e quello nasale o mediale.[1, 21, 22] Il cuscinetto centrale viene frequentemente indicato come grasso preaponeurotico; tuttavia, il termine *preaponeurotico* può essere utilizzato anche in senso topografico più ampio per indicare in generale il piano adiposo retrosettale della palpebra superiore.[21, 23]

Il cuscinetto centrale o preaponeurotico è posto direttamente posteriormente al setto e anteriormente all'aponeurosi dell'elevatore. Medialmente, il tendine riflesso del muscolo obliquo superiore e il corno mediale dell'aponeurosi lo separano dal cuscinetto nasale o mediale.[21] Lateralmente può prendere rapporto direttamente con la ghiandola lacrimale oppure, in alcuni casi, può essere presente un'estensione accessoria laterale del grasso preaponeurotico stesso che protrude dal margine inferiore della ghiandola lacrimale.[24]

I due compartimenti differiscono anche macroscopicamente: il grasso centrale presenta una colorazione gialla più intensa, mentre il compartimento nasale appare più pallido.[22, 25] Questa differenza è determinata dalla maggior concentrazione di beta-carotene e luteina nel grasso preaponeurotico.[25] Altra differenza risiede nella maggior presenza di tessuto connettivo fibroso nel cuscinetto mediale.[22]

Nella palpebra inferiore si riconoscono classicamente tre principali cuscinetti adiposi retrosettali: nasale o mediale, centrale e temporale o laterale, sebbene il loro grado di separazione presenti una considerevole variabilità anatomica.[1, 26] Il muscolo obliquo inferiore separa i compartimenti mediale e centrale[27].

I cuscinetti adiposi retrosettali sono organizzati da sottili guaine e setti connettivali che contribuiscono alla compartimentazione.[1, 26]

Nella palpebra superiore, posteriormente al muscolo orbicolare e anteriormente al setto, è presente uno strato fibro-adiposo submuscolare (SMFAT, submuscular fibroadipose tissue). Tale SMFAT prosegue superiormente nella regione sopraccigliare continuandosi nel ROOF (*retro-orbicularis oculi fat*), situato profondamente all'orbicolare.[14, 28]

Nella regione palpebro-malare, inferiormente al margine orbitario, si trova il SOOF (*suborbicularis oculi fat*), un cuscinetto adiposo situato profondamente al muscolo orbicolare e superficialmente al periostio mascellare e zigomatico. Esso rappresenta l'analogo inferiore del ROOF e resta distinto dai tre cuscinetti adiposi retrosettali della palpebra inferiore che occupano un piano anatomico più profondo. ROOF e SOOF presentano inoltre una componente fibro-adiposa più marcata rispetto ai cuscinetti adiposi retrosettali.[29, 30]

1.5 RETRATTORI PALPEBRALI

I retrattori palpebrali sono le strutture deputate all'apertura e al mantenimento della posizione delle palpebre. Nella palpebra superiore essi sono il muscolo elevatore della palpebra superiore con la sua aponeurosi e il muscolo tarsale superiore, o muscolo di Müller; nella palpebra inferiore sono la fascia capsulopalpebrale e il muscolo tarsale inferiore.[1]

1.5.1 Muscolo elevatore della palpebra superiore

Il muscolo elevatore della palpebra superiore origina all'apice dell'orbita, dalla periorbita della piccola ala dello sfenoide, appena superiormente all'anello tendineo comune di Zinn, ed è innervato dalla divisione superiore del nervo oculomotore. La sua componente muscolare misura circa 40 mm, mentre l'aponeurosi è lunga circa 14–20 mm.[1]

In corrispondenza della transizione muscolo-aponeurotica si trova il legamento trasverso superiore di Whitnall, un ispessimento trasversale della guaina fasciale dell'elevatore.[1, 31, 32] Medialmente, il legamento si ancora al tessuto connettivo della regione peritrocleare e al tendine del muscolo obliquo superiore, mentre lateralmente attraversa lo stroma della ghiandola lacrimale e raggiunge la parete orbitale laterale.[1] Il legamento favorisce la stabilizzazione del sistema dell'elevatore e, insieme alle strutture fasciali circostanti, contribuisce a un sistema di puleggia che modifica la direzione della trazione dell'elevatore da antero-posteriore a supero-inferiore.[31–33]

Il legamento di Whitnall deve essere distinto dai corni dell'aponeurosi dell'elevatore, situati più inferiormente e diretti uno lateralmente e l'altro medialmente. Il corno laterale, più robusto, attraversa la ghiandola lacrimale, separandone il lobo orbitario da quello palpebrale, e si inserisce sul tubercolo orbitario laterale.[1] Il corno mediale è più sottile e presenta sottili connessioni fibrose con il tendine cantale mediale e con la cresta lacrimale posteriore.[1, 34]

Proseguendo verso il tarso, l'aponeurosi si divide in una componente anteriore e una posteriore.[1, 35] La componente anteriore invia sottili espansioni nei setti tra i fasci del muscolo orbicolare pretarsale e verso la cute, contribuendo alla stretta apposizione della cute pretarsale e del muscolo orbicolare al tarso sottostante. Tali inserzioni, insieme alla tensione esercitata dall'elevatore, contribuiscono alla formazione del solco palpebrale superiore.[5, 35] La componente posteriore si inserisce sulla superficie anteriore del tarso. Sebbene le descrizioni classiche localizzino prevalentemente questa inserzione nella sua porzione inferiore, studi istologici hanno dimostrato una distribuzione più estesa delle fibre aponeurotiche, che possono raggiungere

anche il margine tarsale superiore.[5, 35–37] L'adesione risulta più salda inferiormente, raggiungendo il massimo circa 3 mm al di sopra del margine palpebrale, mentre è più lassa nei 2–3 mm superiori del tarso.[1, 35]

Sulla superficie profonda dell'elevatore, tra questo e il muscolo retto superiore, è presente una struttura fibromuscolare trasversale detta legamento intermuscolare trasverso (*intermuscular transverse ligament*, ITL), appartenente al sistema fasciale interposto tra i due muscoli.[32, 38]

Il rapporto anatomico tra aponeurosi e tarso è di particolare importanza nella patogenesi della ptosi aponeurotica, poiché la disinserzione, la deiscenza o l'attenuazione dell'aponeurosi possono determinare un abbassamento della palpebra superiore.[1, 39]

1.5.2 Muscolo di Müller

Il muscolo di Müller, o muscolo tarsale superiore, origina dalla superficie profonda della porzione distale del muscolo elevatore, in corrispondenza della transizione muscolo-aponeurotica e approssimativamente al livello del legamento di Whitnall, circa 12–14 mm al di sopra del margine tarsale superiore.[1, 40] Studi istologici hanno osservato che distalmente l'elevatore può suddividersi in una branca superiore, prevalentemente in continuità con l'aponeurosi, e una branca inferiore, dalla cui estremità origina generalmente il muscolo di Müller.[40]

Il Müller si estende inferiormente verso il tarso e, distalmente, la sua componente muscolare liscia si associa e progressivamente continua con una componente connettivale fibroelastica di tipo tendineo, che partecipa alla sua inserzione. Questo muscolo si ancora prevalentemente al margine superiore del tarso e poi anche alla superficie anteriore della sua porzione superiore.[36, 41, 42] L'estensione dell'inserzione presenta una certa variabilità individuale sia in senso verticale sia lungo il margine tarsale.[36, 43]

Il muscolo non costituisce inoltre una struttura completamente isolata: sono state descritte estensioni mediale e laterale in continuità con la rete di

muscolatura liscia peribulbare, dirette rispettivamente verso i sistemi delle pulegge dei muscoli retto mediale e retto laterale.[44]

Anteriormente al muscolo di Müller decorre l'aponeurosi dell'elevatore, dalla quale è separato dal piano postaponeurotico.[1, 45] In questo spazio, oltre all'arcata arteriosa periferica che decorre immediatamente al di sopra del margine tarsale superiore, è stato descritto un piccolo cuscinetto adiposo postaponeurotico, prevalentemente centro-mediale e di estensione variabile.[1, 45, 46]

Posteriormente, il muscolo di Müller è strettamente connesso alla congiuntiva palpebrale attraverso un piano di tessuto connettivo fibroso, particolarmente robusto nella regione sovratarsale.[47]

Il muscolo di Müller è innervato dal sistema simpatico e contribuisce per circa 2 mm all'elevazione della palpebra superiore. La perdita dell'innervazione simpatica, come nella sindrome di Horner, determina quindi una lieve ptosi.[1] Sono state inoltre identificate terminazioni nervose libere e fibre sensitive mieliniche, elementi che hanno suggerito un possibile ruolo propriocettivo del Müller nella regolazione della posizione palpebrale; tuttavia, il loro significato fisiologico non è ancora completamente definito.[48, 49]

1.5.3 Retrattori della palpebra inferiore

Nella palpebra inferiore non è presente un muscolo retrattore sviluppato analogo al muscolo elevatore della palpebra superiore. Il sistema dei retrattori inferiori è costituito principalmente dalla fascia capsulopalpebrale, alla quale è associata una componente di muscolatura liscia denominata muscolo tarsale inferiore.[1, 18]

La fascia capsulopalpebrale ha un'origine posteriore complessa: da espansioni fasciali associate alla porzione terminale e alla guaina del muscolo retto inferiore origina il capo capsulopalpebrale, che, procedendo anteriormente, si divide in due porzioni che decorrono rispettivamente superiormente e inferiormente al muscolo obliquo inferiore, fondendosi con

la sua guaina. Anteriormente all'obliquo inferiore, le due porzioni si ricongiungono contribuendo alla formazione del legamento sospensore di Lockwood, tradizionalmente considerato l'analogo funzionale inferiore del legamento di Whitnall.[1, 19, 50]

Dal complesso di Lockwood, la fascia capsulopalpebrale prosegue anteriormente e invia sottili espansioni verso il fornice congiuntivale inferiore.[1] Più distalmente entra in rapporto con il setto orbitario, con un grado di fusione variabile, alcuni millimetri al di sotto del margine tarsale inferiore.[18, 19, 51] La componente fibrosa del retrattore raggiunge quindi il margine inferiore del tarso e si estende sulla sua superficie posteriore.[19, 51]

La componente di muscolatura liscia, ossia il muscolo tarsale inferiore, è più rappresentata in prossimità del fornice congiuntivale inferiore ed è associata alla superficie posteriore della fascia capsulopalpebrale.[1, 52] Le sue fibre non presentano generalmente un'inserzione diretta sul tarso, al quale sono connesse tramite il tessuto fibroso della fascia capsulopalpebrale.[18, 52]

Nel complesso, gli studi istologici descrivono i retrattori della palpebra inferiore come un unico sistema organizzato in due strati, di cui quello posteriore è costituito da tessuto fibroso denso e associato a muscolatura liscia, piuttosto che come due strutture completamente indipendenti.[53, 54]

1.6 TARSO E TENDINI CANTALI

I tarsi sono robuste lamine di tessuto connettivo denso specializzato e costituiscono il principale supporto strutturale delle palpebre.[1, 55] Il tarso superiore misura centralmente circa 10–12 mm in altezza, mentre quello inferiore raggiunge un'altezza massima di circa 4 mm. La lunghezza orizzontale è di circa 29 mm. Entrambe le lamine hanno uno spessore di circa 1 mm e si assottigliano progressivamente verso le estremità mediale e laterale.[1, 56, 57]

Medialmente e lateralmente i tarsi sono saldamente ancorati al periostio dell'orbita mediante i tendini cantali, che contribuiscono alla stabilità orizzontale delle palpebre. Il tendine cantale mediale collega le estremità mediali dei tarsi alla parete orbitale mediale ed è strettamente connesso alle porzioni pretarsale e preseptale del muscolo orbicolare. Nella descrizione anatomica classica, presenta un ramo anteriore e uno posteriore, che originano rispettivamente dalla cresta lacrimale anteriore, in corrispondenza del processo frontale della mascella [58] e dalla cresta lacrimale posteriore; questi convergono appena lateralmente al sacco lacrimale e si dividono quindi in un braccio superiore e uno inferiore, diretti rispettivamente ai tarsi superiore e inferiore.[1, 59] L'inserzione periostale sulla cresta lacrimale anteriore è ampia e robusta, mentre quella posteriore è più delicata e contribuisce al mantenimento dell'apposizione delle palpebre al bulbo, favorendo il corretto rapporto dei punti lacrimali con il lago lacrimale.[1]

Studi anatomici successivi, condotti sia su cadaveri asiatici sia caucasici, non hanno tuttavia identificato un ramo tendineo posteriore distinto, suggerendo che la struttura tradizionalmente descritta come tale sia riconducibile prevalentemente al muscolo di Horner, in stretta relazione con il diaframma lacrimale.[60, 61]

Il tendine cantale laterale è teso tra le estremità laterali dei tarsi superiore e inferiore, da cui originano la sua branca superiore e quella inferiore, e il periostio, dove si inserisce in corrispondenza del tubercolo orbitario laterale di Whitnall, all'interno del margine orbitario.[8, 62] La sua inserzione è circa 2 mm più elevata rispetto a quella del tendine mediale, conferendo alla normale fessura palpebrale orizzontale un'inclinazione verso l'alto da mediale a laterale [1, 62]. Con l'invecchiamento, l'allungamento dei tendini cantali può favorire lo spostamento orizzontale delle lamine tarsali.[1, 63]

All'interno delle lamine tarsali sono localizzate le ghiandole di Meibomio, ghiandole sebacee modificate a secrezione olocrina.[1, 11]

1.7 CONGIUNTIVA

La congiuntiva è una membrana mucosa continua che riveste la superficie posteriore delle palpebre e la superficie anteriore del bulbo oculare, estendendosi dalla giunzione mucocutanea del margine palpebrale fino al limbus corneosclerale. In base alla sede si distinguono una congiuntiva palpebrale, una bulbare e una forniceale, la quale è la riflessione della congiuntiva stessa nel passaggio dalla palpebrale alla bulbare.[1, 64]

La congiuntiva palpebrale si estende dalla giunzione mucocutanea al fornice e costituisce lo strato più posteriore della palpebra. Essa non è uniforme lungo tutta la palpebra e viene tradizionalmente suddivisa in regione marginale, tarsale e orbitale: in particolare, la congiuntiva tarsale, che riveste la superficie posteriore del tarso, è fortemente aderente ad esso, formando una superficie interna regolare e liscia.[64] La congiuntiva bulbare presenta invece connessioni più lasse con i piani profondi e poggia sulla capsula di Tenone, dalla quale rimane distinguibile per gran parte del suo decorso; le connessioni con i tessuti sottostanti divengono più salde avvicinandosi al limbus.[64, 65]

A livello dei fornici, la ridondanza della congiuntiva permette il movimento relativo tra bulbo oculare e palpebre. Il fornice superiore è più profondo di quello inferiore: in una popolazione caucasica sana sono state misurate profondità centrali medie di circa 15,6 mm per il fornice superiore e 11 mm per quello inferiore. Valori molto simili sono stati osservati anche in popolazioni sud-asiatiche; tali misure sono variabili in entrambe le popolazioni in relazione all'età e al sesso.[66, 67]

Il fornice superiore è in rapporto con il sistema fasciale interposto tra il muscolo elevatore della palpebra superiore e il muscolo retto superiore. In particolare, è stata descritta una guaina fasciale congiunta (*conjoint fascial sheath*, CFS), costituita da tessuto connettivo fibroso ed elastico, la quale invia espansioni anteriori che raggiungono il fornice superiore e alcuni millimetri di congiuntiva palpebrale e bulbare, contribuendo alla sua stabilizzazione.[38] Questo sistema fasciale è strettamente correlato al

legamento intermuscolare trasverso, già descritto in rapporto alla superficie profonda dell'elevatore; la nomenclatura delle strutture fasciali di questa regione non è uniforme e le differenti descrizioni anatomiche risultano almeno in parte sovrapponibili.[21, 32, 38] Il fornice inferiore presenta rapporti con i retrattori della palpebra inferiore: la fascia capsulopalpebrale invia sottili espansioni verso il fornice congiuntivale inferiore.[1]

Lateralmente, sottili fasci fibrosi collegano la congiuntiva al tendine del muscolo retto laterale. Medialmente la congiuntiva forma la plica semilunare, una piega situata immediatamente lateralmente alla caruncola; sottili fasci fibrosi provenienti dal tendine del muscolo retto mediale raggiungono profondamente queste strutture e, durante l'adduzione, delimitano un piccolo cul-de-sac mediale.[64, 65] La caruncola, situata nella porzione più mediale della fessura palpebrale, è una struttura specializzata della regione cantale mediale caratterizzata da una composizione tissutale eterogenea. Contiene infatti unità pilosebacee, tessuto fibro-adiposo, tessuto ghiandolare lacrimale accessorio e ghiandole eccrine.[64]

Dal punto di vista microscopico, la congiuntiva è costituita da un epitelio pluristratificato non cheratinizzato e da una sottostante sostanza propria. La morfologia dell'epitelio non è uniforme nelle diverse regioni: nella congiuntiva palpebrale le cellule sono più cuboidali, nella regione forniceale sono maggiormente colonnari, mentre nella congiuntiva bulbare la morfologia varia tra i diversi strati, con cellule basali prevalentemente poligonali, cellule intermedie ovalari e cellule superficiali più ampie e appiattite.[1, 64, 68] Tra le cellule epiteliali sono interposte le cellule caliciformi, specializzate nella secrezione di mucine. La loro distribuzione non è uniforme: sono più numerose nei fornici e in alcune aree protette della congiuntiva bulbare, mentre la loro densità diminuisce allontanandosi dai fornici.[1, 69] Nell'epitelio sono inoltre presenti cellule di Langerhans e melanociti dendritici.[70, 71]

La sostanza propria, o *lamina propria mucosae*, è un tessuto connettivo riccamente vascolarizzato situato immediatamente al di sotto dell'epitelio.

Nella congiuntiva normale comprende una componente connettivale fibrosa e una componente cellulare immunitaria fisiologica.[68] Studi istologici hanno dimostrato la presenza sia nell'epitelio sia nella sostanza propria soprattutto di linfociti T, che costituiscono la popolazione leucocitaria predominante, e di macrofagi; sono inoltre presenti linfociti B e neutrofili, mentre plasmacellule, cellule NK e mastociti sono state osservate prevalentemente nella sostanza propria. In uno studio sulla congiuntiva normale non sono stati identificati eosinofili.[72]

Nella palpebra superiore, tra la superficie posteriore del muscolo di Müller e l'epitelio della congiuntiva palpebrale è stato inoltre descritto un robusto piano di tessuto connettivo fibroso, riccamente vascolarizzato, strettamente correlato alla lamina propria congiuntivale.[47, 73] Studi anatomici hanno mostrato che tale tessuto si continua superiormente con il legamento intermuscolare trasverso, facente parte del sistema fasciale superiore, mentre inferiormente raggiunge la porzione posteriore della regione superiore del tarso.[47, 73] La sostanza propria in questa sede presenta uno spessore comparabile a quello del muscolo di Müller e, per la ricchezza del suo plesso vascolare, può essere riconosciuta macroscopicamente durante la dissezione della lamella posteriore.[21, 47]

Il rapporto tra questo robusto piano fibroso e la sostanza propria non deve essere interpretato come la presenza di due strati indipendenti: gli stessi studi anatomici considerano il tessuto fibroso specializzato come parte della lamina propria mucosae, pur riconoscendogli una particolare organizzazione strutturale per la continuità con il sistema fasciale superiore.[47, 73] Tale organizzazione contribuisce al rinforzo meccanico della lamella posteriore e al sistema di sostegno della palpebra superiore.[47, 73] È stato inoltre proposto che esso costituisca una barriera anatomica capace di limitare l'estensione di processi infiammatori dalla congiuntiva verso il muscolo di Müller.[47, 73]

Nel tessuto sottocongiuntivale sono infine presenti le ghiandole lacrimali accessorie di Wolfring e Krause. Le ghiandole di Wolfring sono localizzate

prevalentemente in prossimità del margine superiore del tarso nella palpebra superiore e, in minor numero, del margine inferiore del tarso nella palpebra inferiore; le ghiandole di Krause sono situate principalmente nella congiuntiva dei fornici superiore e inferiore.[1, 74]

1.8 MARGINE PALPEBRALE E GIUNZIONE MUCOCUTANEA

Il margine palpebrale costituisce la regione di confluenza tra l'epitelio cutaneo, il margine del muscolo orbicolare e la superficie mucosa della congiuntiva. Lungo il margine si trovano le ciglia e gli sbocchi ghiandolari, che contribuiscono alla protezione della superficie oculare.[1]

Procedendo in senso antero-posteriore, nella porzione anteriore del margine sono localizzate le ciglia, disposte in file irregolari e immediatamente anteriori alla lamina tarsale.[1] Più posteriormente è riconoscibile la linea grigia, che istologicamente corrisponde alla porzione superficiale del muscolo di Riolan, componente marginale del muscolo orbicolare situata anteriormente al tarso.[1, 10] La linea grigia costituisce inoltre un repere convenzionale di separazione tra la lamella anteriore e la lamella posteriore.[75]

Le ghiandole di Meibomio, già descritte all'interno delle lamine tarsali, terminano sul margine palpebrale attraverso orifizi disposti posteriormente alla linea grigia. Immediatamente posteriormente a essi si trova la giunzione mucocutanea, che segna la transizione tra l'epitelio cutaneo cheratinizzato e l'epitelio congiuntivale non cheratinizzato.[1, 64, 76] In corrispondenza della giunzione mucocutanea è riconoscibile la linea di Marx, una sottile linea fisiologica dell'epitelio marginale evidenziabile mediante coloranti vitali.[64, 76]

La congiuntiva adiacente alla giunzione, definita congiuntiva marginale, si estende posteriormente per circa 2 mm fino alla piega subtarsale, dove l'epitelio assume progressivamente le caratteristiche proprie della congiuntiva palpebrale.[64, 77]

Dal punto di vista anatomico-funzionale, la giunzione mucocutanea costituisce il limite anteriore del menisco lacrimale, ossia la raccolta di liquido lacrimale tra il margine palpebrale e la superficie oculare; esso partecipa alla dinamica di distribuzione delle lacrime durante l'ammiccamento.[64, 77] Medialmente, la giunzione decorre anteriormente ai punti lacrimali, piccoli orifizi immersi nel menisco che costituiscono l'ingresso dei canalicoli lacrimali, consentendo il convogliamento delle lacrime verso le vie di drenaggio.[64, 78]

1.9 VASCOLARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO

La vascolarizzazione arteriosa delle palpebre deriva dal ricco sistema anastomotico tra due circoli principali: quello della carotide interna, attraverso l'arteria oftalmica e i suoi rami, e quello della carotide esterna, attraverso rami arteriosi della regione facciale e temporale.[1, 79–81]

Nella palpebra superiore si distinguono un'arcata marginale e un'arcata periferica. L'arcata marginale decorre anteriormente alla lamina tarsale, a pochi millimetri dal margine palpebrale e in prossimità dei follicoli ciliari; l'arcata periferica è situata superiormente al tarso, nel piano compreso tra l'aponeurosi dell'elevatore e il muscolo di Müller.[1, 79, 82] Nella palpebra inferiore la configurazione arteriosa è più variabile ed è frequentemente presente una sola arcata principale in prossimità del margine tarsale inferiore.[1, 81]

Il drenaggio venoso delle palpebre presenta una componente pretarsale, ovvero superficiale, e una posttarsale, ovvero profonda. La componente pretarsale drena verso la vena angolare medialmente e la vena temporale superficiale lateralmente; quella posttarsale comunica con le vene orbitarie, con il sistema venoso facciale profondo e con il plesso pterigoideo.[1, 83]

Secondo la descrizione anatomica classica, il drenaggio linfatico della porzione mediale delle palpebre è diretto prevalentemente verso i linfonodi sottomandibolari, mentre quello della porzione laterale raggiunge i linfonodi

preauricolari superficiali, con successivo drenaggio verso i linfonodi cervicali profondi.[1, 84] Tale suddivisione non è tuttavia rigida: studi di mappatura linfatica hanno evidenziato una considerevole variabilità individuale e frequenti vie di drenaggio preauricolare anche da regioni palpebrali mediali.[84, 85]

1.10 INNERVAZIONE

Il nervo trigemino fornisce l'innervazione sensitiva di entrambe le palpebre. La palpebra superiore riceve fibre nervose dalla branca oftalmica (V1) del trigemino principalmente tramite i nervi sovratrocleare e sovraorbitario, mentre il nervo infratrocleare partecipa all'innervazione della regione mediale e il nervo lacrimale di quella laterale. La palpebra inferiore, invece, rientra nel territorio della branca mascellare (V2), in particolare del nervo infraorbitario e, lateralmente, del nervo zigomaticofacciale; nella regione mediale può contribuire anche il nervo infratrocleare, appartenente a V1. La distinzione tra territori di V1 e V2 non è pertanto assoluta. [86–88]

L'innervazione motoria coinvolge il nervo facciale (VII) e il nervo oculomotore (III). Il muscolo orbicolare dell'occhio, responsabile della chiusura palpebrale, riceve innervazione dal nervo facciale, mentre il muscolo elevatore della palpebra superiore è innervato dalla divisione superiore del nervo oculomotore, che innerva anche il muscolo retto superiore.[1]

Il muscolo di Müller riceve innervazione simpatica e contribuisce al mantenimento del tono della palpebra superiore; un'analoga innervazione è presente nel muscolo tarsale inferiore. Le fibre simpatiche postgangliari originano dal ganglio cervicale superiore e raggiungono la regione orbitaria attraverso il sistema simpatico carotideo; all'interno dell'orbita decorrono in associazione con i rami del trigemino e con i plessi perivascolari fino a raggiungere anteriormente il muscolo di Müller e il tarsale inferiore.[1, 89]

CAPITOLO 2 - BLEFAROPTOSI

Il termine *blefaroptosi* indica un abbassamento anomalo della palpebra superiore rispetto alla sua posizione fisiologica; nella pratica clinica tale condizione viene spesso detta semplicemente *ptosi* o *ptosi palpebrale*.^[1]

La rilevanza della blefaroptosi va oltre l'estetica, in quanto può determinare una riduzione del campo visivo, prevalentemente nei settori superiori, che risulta più marcata nelle forme di maggiore entità.^[1, 90] Tale compromissione interferisce con le attività visive quotidiane, inclusa la lettura, e determina una riduzione della qualità di vita.^[1, 91, 92]

La blefaroptosi costituisce un quadro clinico eterogeneo, caratterizzato da differenti modalità di esordio e riconducibile a diversi meccanismi eziopatogenetici.^[1] La sua classificazione rappresenta pertanto un passaggio necessario per l'inquadramento delle diverse forme cliniche.

2.1 CLASSIFICAZIONE ED EZIOLOGIA

La blefaroptosi può essere classificata secondo due criteri: l'insorgenza e il meccanismo eziopatogenetico. In base all'esordio si distinguono forme congenite e acquisite, mentre dal punto di vista eziopatogenetico si riconoscono ptosi miogene, aponeurotiche, neurogene e meccaniche.^[1, 93] I due criteri non sono esclusivi, poiché una stessa forma può essere definita sia in relazione al momento di insorgenza sia al meccanismo responsabile.

La ptosi congenita semplice, che rappresenta la forma congenita più comune, è determinata da un alterato sviluppo e dalla conseguente disfunzione dell'elevatore, configurandosi come una forma miogena.^[1] Tra le ptosi acquisite, invece, il meccanismo aponeurotico risulta essere il più frequente.^[1, 94]

Nelle ptosi miogene l'abbassamento palpebrale deriva da una disfunzione primaria della muscolatura deputata all'elevazione della palpebra, mentre nelle forme neurogene l'abbassamento è conseguente a un'alterazione della sua innervazione. Le ptosi meccaniche sono causate da condizioni che aumentano il peso della palpebra o ne ostacolano fisicamente l'elevazione; nelle forme aponeurotiche, invece, il difetto interessa il sistema aponeurotico dell'elevatore.[93, 94] Il trauma viene tradizionalmente considerato una categoria clinica distinta, ma determina ptosi attraverso un danno aponeurotico, miogeno, neurogeno o meccanico.[1, 95]

Tali categorie non sono necessariamente rigide e, in alcuni pazienti, possono coesistere più meccanismi eziopatogenetici.[93] Da queste forme deve essere distinta la pseudoptosi, nella quale l'abbassamento della palpebra superiore è solamente apparente e si verifica secondariamente ad altre alterazioni oculari o perioculari; non rappresenta pertanto una vera blefaroptosi.[94]

2.2 PTOSI APONEUROTICA ACQUISITA

La ptosi aponeurotica acquisita può manifestarsi in diversi contesti clinici e non coincide con la ptosi involutiva, che ne rappresenta la principale forma.[1, 94] Nell'ambito delle ptosi aponeurotiche acquisite possono infatti essere distinte forme involutive, postchirurgiche e forme associate ad altre sollecitazioni meccaniche della palpebra.[1]

2.2.1 Ptosi involutiva

La ptosi involutiva è una forma di ptosi aponeurotica acquisita correlata all'invecchiamento e interessa la popolazione adulta e anziana.[1, 96] La sua frequenza aumenta progressivamente con l'età, come documentato in differenti popolazioni.

In uno studio italiano condotto su 80 soggetti mediante il confronto di fotografie degli stessi individui a 20, 40 e 60 anni, la presenza di ptosi della

palpebra superiore è stata osservata nel 27,5% dei soggetti a 40 anni e nel 47,5% a 60 anni.[97] Tali dati non rappresentano una stima della prevalenza della ptosi involutiva nella popolazione italiana generale, ma documentano la progressiva comparsa dell'abbassamento palpebrale con l'invecchiamento. In uno studio britannico condotto su 400 soggetti di età pari o superiore a 50 anni, la prevalenza complessiva della ptosi era dell'11,5% e aumentava con l'età; nei casi in cui era possibile identificare il meccanismo, prevalevano le forme aponeurotiche.[98] Analogamente, in un ampio campione di oltre 20.000 soggetti coreani di età pari o superiore a 40 anni, la prevalenza della blefaroptosi involutiva è risultata del 13,5%, passando dal 5,4% tra 40 e 49 anni al 32,8% nei soggetti di età superiore a 70 anni.[96] Nel loro insieme, questi studi, pur condotti con metodologie e in popolazioni differenti, confermano una stretta associazione tra l'aumento dell'età e la frequenza della blefaroptosi.

Oltre all'età, diversi studi hanno indagato la possibile associazione della ptosi involutiva con condizioni sistemiche e metaboliche. In uno studio su una popolazione coreana rappresentativa, l'ipertensione, il diabete e un maggiore indice di massa corporea (BMI) sono risultati significativamente associati alla blefaroptosi.[96] In un ampio studio multicentrico statunitense, la precedente chirurgia oculare, il diabete mellito di tipo 2 e l'ipertiroidismo sono risultati associati alla presenza della ptosi involutiva.[99]

Nel complesso, questi risultati suggeriscono una possibile associazione tra ptosi involutiva e alcune condizioni sistemiche e metaboliche, ma derivano da studi osservazionali e non consentono di attribuire a questi fattori un ruolo causale definito. L'età rimane quindi l'elemento epidemiologico più costantemente associato alla ptosi involutiva.

2.2.2 Ptosi postchirurgica

La blefaroptosi può insorgere in seguito a interventi oftalmici e rappresenta una complicanza descritta dopo diverse procedure chirurgiche oculari.[100] Il quadro postoperatorio può essere transitorio oppure persistere nel tempo;

nelle forme persistenti il coinvolgimento aponeurotico rappresenta uno dei principali meccanismi.[101] La frequenza di questa complicanza varia considerevolmente in relazione al tipo di intervento, ai criteri utilizzati per definire la ptosi e alla durata del follow-up.[100, 102, 103]

Dopo la moderna chirurgia della cataratta mediante facoemulsificazione, i dati più recenti indicano un'incidenza generalmente bassa ma non trascurabile: una revisione sistematica ha rilevato valori compresi tra 0 e 10,7%, con quattro studi su cinque che riportavano valori non superiori al 4,1%.[102]

La ptosi postchirurgica assume particolare rilevanza anche dopo chirurgia del glaucoma ed è stata descritta, in particolare, dopo trabeculectomia. In uno studio prospettico su 36 occhi sottoposti a trabeculectomia con mitomicina C, la ptosi era presente nel 19% dei casi a sei mesi dall'intervento.[104] Un successivo studio retrospettivo più ampio, comprendente 339 occhi, ha osservato una ptosi postchirurgica nel 10,3% dei casi, con persistenza oltre sei mesi solo nell'1,5%.[103]

Nel complesso, la ptosi postchirurgica costituisce una complicanza documentata della chirurgia oftalmica, sebbene sia ancora difficile stabilirne un'incidenza univoca.

2.2.3 Altre forme di ptosi aponeurotica acquisita

Tra gli altri contesti associati alla ptosi aponeurotica acquisita assume particolare rilevanza l'uso prolungato di lenti a contatto rigide. Una revisione sistematica con meta-analisi ha rilevato nei portatori di lenti rigide un rischio significativamente maggiore di blefaroptosi rispetto ai non portatori.[105] Tale associazione era già stata osservata in una serie di pazienti giovani e di mezza età con ptosi acquisita che riferivano di aver utilizzato frequentemente lenti a contatto, soprattutto rigide.[106] Le evidenze relative alle lenti morbide sono invece più limitate e non consentono di attribuire loro la stessa rilevanza.

Anche lo sfregamento abituale e altre forme di stress meccanico ripetitivo della palpebra sono stati implicati nello sviluppo della ptosi aponeurotica. In

una serie di 200 pazienti con blefaroptosi acquisita, lo sfregamento palpebrale, l'uso di lenti a contatto e la precedente chirurgia della cataratta risultavano tra le principali esposizioni fisiche riportate; per lo sfregamento, tuttavia, le evidenze disponibili sono prevalentemente osservazionali e non consentono di definirne con certezza il ruolo causale.[107]

Infine, anche il trauma palpebrale può determinare una ptosi attraverso un interessamento aponeurotico; tuttavia, tale meccanismo non è esclusivo, poiché il trauma può determinare anche forme miogene, neurogene o meccaniche.[95]

2.3 FISIOPATOLOGIA DELLA PTOSI APONEUROTICA

La ptosi aponeurotica è principalmente riconducibile ad un'alterazione del sistema che trasmette la forza generata dal muscolo elevatore alla palpebra superiore.[1, 39] Il modello tradizionale propone che il principale difetto risieda nell'aponeurosi dell'elevatore; tuttavia, studi anatomici, istologici e biologici hanno evidenziato che nella ptosi involutiva possono coesistere modificazioni del complesso elevatore e del muscolo di Müller.[1, 39, 42, 108–115] Sono state inoltre discusse alterazioni metaboliche e degenerative che potrebbero contribuire alla patogenesi, ma resta meno definita la loro relazione causale rispetto al difetto aponeurotico.[96, 99, 112, 116–118]

2.3.1 Alterazioni dell'aponeurosi e del complesso elevatore

L'aponeurosi dell'elevatore è la struttura che permette di trasmettere la forza contrattile del muscolo alla palpebra superiore. Un'alterazione della sua integrità o delle sue inserzioni può pertanto ridurre l'efficacia di tale trasmissione, determinando l'abbassamento della palpebra nonostante la funzione muscolare sia relativamente conservata.[1, 39]

Gli studi classici sulla ptosi aponeurotica hanno identificato diverse alterazioni dell'aponeurosi: disinserzione, deiscenza, attenuazione e allungamento.[39, 108, 109] Per disinserzione si intende il distacco

dell'aponeurosi dalla sua normale inserzione sulla superficie anteriore del tarso, mentre il termine deiscenza indica una soluzione di continuità dell'aponeurosi stessa. L'attenuazione descrive invece un assottigliamento e indebolimento del tessuto, che può inoltre accompagnarsi ad un progressivo allungamento, senza arrivare ad una completa separazione dall'inserzione tarsale.[39, 108–110]

La disinserzione dell'aponeurosi è stata osservata sia durante l'esplorazione chirurgica sia mediante studi istologici e rappresenta un reperto frequente nella ptosi involutiva, sebbene non universale.[39, 108, 109] Un'aponeurosi fortemente attenuata può inoltre essere vulnerabile alla dissezione chirurgica, rendendo talvolta difficile stabilire se una deiscenza osservata intraoperatoriamente fosse completamente preesistente.[110] Nel complesso, la ptosi involutiva può essere associata a differenti alterazioni aponeurotiche che possono presentarsi isolate o coesistere.

Sebbene nel modello tradizionale la componente muscolare dell'elevatore sia considerata relativamente conservata, sono state successivamente descritte anche sue alterazioni. In particolare, è stata osservata una degenerazione adiposa dell'elevatore in prossimità del legamento di Whitnall.[111] In successivi studi istologici sono state inoltre riscontrate disorganizzazione dei fasci muscolari, riduzione delle striature, aumento delle fibre collagene, infiltrazione adiposa e riduzione dell'espressione della mioglobina; all'esame ultrastrutturale sono state osservate alterazioni cellulari comprendenti vacuolizzazione, accumulo di lipidi e modificazioni mitocondriali.[112] Uno studio del 2026 ha inoltre evidenziato una correlazione tra maggiore infiltrazione adiposa e minore funzione dell'elevatore, mentre una maggiore componente muscolare risultava associata a una funzione migliore.[119]

Tali dati non dimostrano che la degenerazione muscolare rappresenti la causa primaria della ptosi involutiva, ma indicano che il complesso dell'elevatore può subire modificazioni che contribuiscono alla variabilità funzionale osservata nei pazienti.[111, 112, 119]

Tra i possibili processi biologici coinvolti è stato studiato anche lo stress ossidativo. In campioni di aponeurosi dell'elevatore di pazienti con ptosi involutiva è stata osservata una maggiore espressione di 8-idrossideossiguanosina, marcatore di danno ossidativo del DNA, nelle cellule muscolari striate rispetto a tessuti normali. Il reperto documenta la presenza di un maggiore danno ossidativo nei tessuti patologici, ma il numero limitato dei controlli e la natura dello studio non consentono di stabilire se tale fenomeno preceda e favorisca la degenerazione oppure ne costituisca una conseguenza.[116]

Anche le modificazioni mitocondriali sono state considerate nel contesto dell'invecchiamento del sistema elevatore. Uno studio autoptico su muscoli extraoculari ha dimostrato che con l'età aumentano le fibre prive di attività della citocromo-c ossidasi, con la più elevata densità di tali alterazioni nel muscolo elevatore. Il dato documenta una particolare suscettibilità del muscolo elevatore, ma non deriva da pazienti selezionati per ptosi e non consente quindi di attribuire direttamente tali alterazioni alla patogenesi della forma involutiva.[117]

Un piccolo studio caso-controllo ha indagato il possibile ruolo dei carotenoidi del grasso preaponeurotico. In tale studio, il contenuto di carotenoidi del grasso preaponeurotico risultava inferiore nei pazienti con ptosi nell'analisi non corretta. Dopo l'aggiustamento per potenziali fattori confondenti, tuttavia, la differenza non raggiungeva la significatività statistica. I risultati non sono quindi sufficienti a dimostrare un ruolo patogenetico dei carotenoidi nella ptosi involutiva.[118]

Le associazioni epidemiologiche tra ptosi involutiva e condizioni quali diabete, ipertensione e maggiore BMI hanno sollevato l'ipotesi che anche le alterazioni metaboliche o vascolari possano concorrere ai processi degenerativi del complesso elevatore. Tuttavia, gli studi disponibili dimostrano solamente associazioni cliniche e non una sequenza patogenetica capace di collegare direttamente tali condizioni alla degenerazione aponeurotica.[96, 99]

È stata infine studiata la possibile relazione tra ptosi aponeurotica e ridotta produzione lacrimale. In uno studio prospettico caso-controllo, valori ridotti al test di Schirmer erano significativamente più frequenti nei pazienti con ptosi. È stato quindi proposto che una minore lubrificazione possa aumentare la resistenza durante lo scorrimento della palpebra sulla superficie oculare, aggiungendo nel tempo una sollecitazione al sistema aponeurotico. Lo studio, tuttavia, non misurava direttamente le forze di attrito né dimostrava un conseguente deterioramento dell'aponeurosi; gli stessi autori consideravano inoltre possibile che la ridotta lacrimazione fosse secondaria a una diversa risposta riflessa nei pazienti con ptosi. Tale meccanismo rimane pertanto prevalentemente teorico.[120]

Il modello aponeurotico trova applicazione anche nelle forme postchirurgiche persistenti. In uno studio su occhi sottoposti a trabeculectomia, tutti i casi di ptosi osservati erano classificati come aponeurotici e nessun paziente presentava un deficit della funzione dell'elevatore.[103] Tra i possibili meccanismi sono state proposte la trazione esercitata sul complesso elevatore durante l'intervento, l'azione del blefarostato e altre manipolazioni perioperatorie.[101, 103] Tali osservazioni supportano un possibile coinvolgimento meccanico dell'aponeurosi, senza tuttavia dimostrare un meccanismo patogenetico univoco. La fisiopatologia della ptosi postchirurgica persistente rimane pertanto non completamente definita.[101, 103]

Anche le ptosi associate all'uso prolungato di lenti a contatto rigide o allo sfregamento palpebrale potrebbero essere ricondotte al modello aponeurotico, poiché la ripetuta trazione esercitata sulla palpebra potrebbe determinare una progressiva sollecitazione del sistema elevatore. Ad oggi, tuttavia, l'associazione con tali esposizioni è meglio documentata rispetto allo specifico meccanismo attraverso cui si sviluppa il danno aponeurotico.[105–107] Nel caso delle lenti a contatto, gli studi istologici hanno inoltre evidenziato modificazioni del muscolo di Müller.[113]

2.3.2 Ruolo del muscolo di Müller e correlati istologici

Il muscolo di Müller, come l'elevatore della palpebra superiore, ha una nota funzione retrattiva; si è pertanto ipotizzato che anche le sue alterazioni possano contribuire allo sviluppo della blefaroptosi. Le alterazioni maggiormente documentate sono l'infiltrazione adiposa e la fibrosi.

In uno studio su 115 pazienti sottoposti a resezione dell'elevatore per ptosi si osservò una marcata infiltrazione adiposa del muscolo di Müller e della porzione anteriore dell'elevatore in 9 casi e fu poi confermata mediante microscopia ottica. Poiché il reperto interessava pazienti adulti con forme sia congenite sia acquisite, esso deve essere interpretato come una possibile modificazione degenerativa e non come un'alterazione specifica della ptosi involutiva.[114]

Uno studio istopatologico caso-controllo ha successivamente confrontato 15 pazienti con ptosi aponeurotica associata all'uso prolungato di lenti a contatto rigide e 15 pazienti con ptosi involutiva. Nei portatori di lenti rigide era presente una marcata fibrosi del muscolo di Müller con minima degenerazione adiposa; nei soggetti con ptosi involutiva erano invece osservabili una fibrosi più lieve e degenerazione adiposa sia dell'aponeurosi sia del Müller. Questi reperti suggeriscono che differenti eziologie possono associarsi a differenti quadri istologici.[113]

In un'altra analisi retrospettiva di 79 biopsie del muscolo di Müller ottenute in pazienti con ptosi acquisita, 11 soggetti presentavano una marcata infiltrazione adiposa isolata. Istologicamente erano presenti adipociti tra i fasci di muscolatura liscia e dispersione dei miociti. Gli autori hanno proposto che la degenerazione adiposa del Müller possa, almeno in alcuni pazienti, contribuire allo sviluppo della ptosi. Tale conclusione deve tuttavia essere interpretata con cautela, poiché lo studio non disponeva di un adeguato gruppo di controllo e riguardava un sottogruppo selezionato di pazienti.[115]

È stata inoltre proposta l'esistenza di modificazioni età-correlate della componente muscolare liscia del Müller. In uno studio istologico su preparati cadaverici, nei campioni di nove soggetti anziani la componente muscolare

liscia si riduceva progressivamente lungo il decorso del muscolo verso il tarso, mentre tale riduzione non era evidente nel singolo campione pediatrico. Gli autori hanno ipotizzato che tale alterazione possa diminuire il contributo del Müller all'elevazione palpebrale e favorire o aggravare la ptosi. Tuttavia, il ridotto numero di campioni e l'assenza di un confronto tra soggetti con e senza ptosi non consentono di dimostrare un rapporto causale tra invecchiamento istologico del Müller e ptosi involutiva.[42]

Nel complesso, i dati disponibili non consentono di definire un quadro istologico univoco delle modificazioni età-correlate del muscolo di Müller né di considerare la degenerazione adiposa o fibrotica reperti costanti dell'invecchiamento.[42, 113–115]

Un'altra questione riguarda la possibile relazione tra lo stato del muscolo di Müller e la risposta alla fenilefrina. Uno studio immunoistochimico ha documentato la presenza di differenti recettori adrenergici nel Müller e una relazione tra l'espressione dei recettori α_2C e l'entità della risposta palpebrale alla fenilefrina. Tali dati indicano una possibile base biologica della variabilità della risposta farmacologica, ma non consentono di affermare che una mancata risposta al test corrisponda a una maggiore degenerazione adiposa o strutturale del muscolo.[121]

È stato inoltre proposto un possibile ruolo propriocettivo del Müller nella regolazione della posizione palpebrale. Studi istologici hanno infatti identificato terminazioni nervose compatibili con una componente sensitiva e propriocettiva. Non è tuttavia dimostrato che alterazioni di tale sistema partecipino alla genesi della ptosi involutiva, non essendo stata documentata una relazione tra danno delle componenti sensitive e comparsa o severità della ptosi.[48]

Il significato funzionale delle alterazioni istologiche del Müller deve essere interpretato nel contesto dell'intero sistema elevatore. Una degenerazione della muscolatura liscia o una sua sostituzione adiposa o fibrotica potrebbero teoricamente ridurre il contributo tonico all'elevazione palpebrale e interagire

con un sistema aponeurotico già indebolito. Tuttavia, l'entità di tale contributo non è stata quantificata e non è possibile stabilire se le alterazioni osservate rappresentino una causa, una concausa o una conseguenza dei processi involutivi della palpebra.[42, 113–115]

In conclusione, le conoscenze attuali sulla ptosi involutiva supportano un modello nel quale il difetto aponeurotico rappresenta il meccanismo principale, mentre il contributo causale delle documentate modificazioni del muscolo di Müller rimane ancora incerto.[39, 42, 108–115]

2.4 VALUTAZIONE CLINICA

La valutazione della blefaroptosi prevede anamnesi, esame obiettivo e misurazioni palpebrali, eventualmente integrate con test specifici quando il quadro clinico suggerisce un'eziologia diversa da quella aponeurotica o quando sono necessarie ulteriori informazioni funzionali. L'obiettivo è definire le caratteristiche e la gravità della ptosi, identificarne il probabile meccanismo e riconoscere eventuali condizioni associate rilevanti ai fini del trattamento.[1, 94]

2.4.1 Anamnesi ed esame obiettivo

L'anamnesi deve innanzitutto definire l'epoca di insorgenza della ptosi, la sua durata e l'andamento nel tempo. Una ptosi presente dall'infanzia orienta verso una forma congenita, mentre la comparsa in età adulta suggerisce una forma acquisita. È inoltre importante stabilire se la ptosi sia unilaterale o bilaterale e se presenti una progressione costante oppure una marcata variabilità durante la giornata. Una ptosi fluttuante o che peggiora con l'affaticamento, soprattutto quando associata a diplopia, deve far sospettare un'eziologia neuromuscolare.[1, 94]

L'anamnesi deve inoltre indagare precedenti interventi oculari o palpebrali, traumi, utilizzo prolungato di lenti a contatto e altre sollecitazioni meccaniche ripetute della palpebra. Bisogna anche considerare patologie neurologiche o

neuromuscolari e condizioni sistemiche pertinenti. Quando disponibili, le fotografie precedenti possono essere utili per ricostruire il decorso temporale della ptosi.[1, 94]

L'osservazione generale del paziente permette di identificare eventuali meccanismi compensatori; in particolare, nelle ptosi più marcate possono comparire l'elevazione del mento e l'attivazione del muscolo frontale. Quest'ultimo determina un sollevamento delle sopracciglia che può ridurre apparentemente l'entità della ptosi. Vanno inoltre ricercate masse o altre alterazioni perioculari.[1, 94]

Prima di diagnosticare una vera blefaroptosi è necessario escludere le cause di pseudoptosi, tra cui rientrano la dermatocalasi, l'enoftalmo, l'ipotropia e la retrazione della palpebra controlaterale.[94]

L'esame obiettivo deve comprendere la valutazione delle pupille e della motilità oculare. L'associazione della ptosi con anisocoria, anomalie della reattività pupillare, diplopia, deficit della motilità o altri sintomi neurologici può infatti indicare un'eziologia neurogena e richiedere un approfondimento specifico.[1, 94]

Infine, sono meritevoli di valutazione la superficie oculare, la chiusura palpebrale e il fenomeno di Bell in previsione di un'eventuale correzione chirurgica, poiché consentono di identificare condizioni associate a un maggiore rischio di esposizione corneale.[1]

2.4.2 Misurazioni palpebrali

Per quantificare la ptosi si eseguono diverse misurazioni in condizioni quanto più possibile riproducibili, confrontando bilateralmente le palpebre e mantenendo il paziente in posizione primaria di sguardo, cioè con il capo eretto e lo sguardo diretto frontalmente. L'attività compensatoria del muscolo frontale deve essere riconosciuta e, quando necessario, neutralizzata mediante immobilizzazione del sopracciglio.[1, 94]

La Marginal Reflex Distance 1 (MRD1) rappresenta il principale parametro quantitativo della posizione della palpebra superiore ed è definita come la distanza verticale tra il riflesso corneale luminoso e il margine della palpebra superiore in posizione primaria di sguardo. Nei casi di ptosi grave, nei quali il margine palpebrale si trovi al di sotto del riflesso, il valore può essere nullo o negativo.[1, 94] Valori compresi tra 3,5 e 5 mm sono comunemente considerati normali; tuttavia, la MRD1 presenta variazioni correlate all'età, al sesso e alla popolazione esaminata, per cui tale intervallo deve essere considerato solamente indicativo e non universalmente applicabile.[94, 122]

La MRD2 rappresenta invece la distanza verticale tra il riflesso corneale e il margine della palpebra inferiore. La sua misurazione consente di distinguere le variazioni dell'apertura palpebrale dovute alla posizione della palpebra superiore da quelle associate a un'alterazione della palpebra inferiore. La somma di MRD1 e MRD2 corrisponde all'altezza verticale della fessura palpebrale, misurata con il paziente in posizione primaria di sguardo.[1, 94]

Un altro parametro fondamentale è la funzione dell'elevatore, valutata misurando l'escursione verticale del margine della palpebra superiore dal massimo sguardo verso il basso al massimo sguardo verso l'alto. Durante la misurazione il sopracciglio viene immobilizzato per eliminare il contributo del muscolo frontale, la cui attività determinerebbe una sovrastima della funzione dell'elevatore. Un'escursione di 13–16 mm viene generalmente considerata normale; nella ptosi aponeurotica la funzione dell'elevatore è generalmente conservata.[1, 94]

La valutazione comprende anche la piega palpebrale superiore, la cui posizione può fornire indicazioni sul sistema aponeurotico. In particolare, una piega elevata, asimmetrica o duplicata può associarsi a un'alterazione dell'aponeurosi dell'elevatore. La distanza tra il margine palpebrale e la piega può essere misurata, ma presenta una considerevole variabilità individuale; per questo motivo assume valore solo nel confronto tra i due lati.[1, 94]

Deve infine essere ricercata la presenza di lagofalmo e, qualora presente, quantificata la distanza residua tra i margini palpebrali durante la chiusura volontaria completa. La sua valutazione è rilevante in previsione di un'eventuale correzione chirurgica, poiché un'incompleta chiusura palpebrale può aumentare il rischio di esposizione corneale.[1, 94]

Ulteriori misurazioni, come la posizione del sopracciglio o l'esoftalmometria, possono essere eseguite quando l'esame clinico suggerisca rispettivamente una componente sopracciliare o un'alterazione della posizione del globo, ma non costituiscono misure indispensabili in ogni paziente con ptosi.[94]

2.4.3 Test complementari e test alla fenilefrina

I test complementari si utilizzano selettivamente per documentare la compromissione funzionale, approfondire la diagnosi differenziale o valutare particolari caratteristiche della risposta palpebrale.

La fotografia clinica standardizzata permette di documentare la posizione delle palpebre, l'asimmetria e le modificazioni nel tempo. Le immagini vengono acquisite frontalmente, con il capo in posizione neutra, lo sguardo in posizione primaria e la muscolatura frontale rilassata, mantenendo per quanto possibile costanti inquadratura, distanza e condizioni di illuminazione.[123, 124]

Nei casi in cui sia necessario quantificare la compromissione visiva può essere eseguito anche l'esame del campo visivo, confrontando i risultati tra la condizione naturale ptosica e quella ottenuta mediante sollevamento meccanico della palpebra.[1, 90]

Nelle ptosi unilaterali o marcatamente asimmetriche bisogna considerare la possibile influenza della legge di Hering, secondo cui i due elevatori ricevono una stimolazione nervosa coordinata. L'aumento dello stimolo necessario a mantenere elevata la palpebra maggiormente ptosica può determinare elevazione della controlaterale; sollevando manualmente o farmacologicamente la palpebra ptosica, la riduzione di tale stimolo può rendere evidente un abbassamento controlaterale precedentemente

mascherato. La ricerca di questa dipendenza è utile nella valutazione della simmetria palpebrale.[94, 125]

Quando anamnesi ed esame obiettivo suggeriscono una possibile miastenia, la valutazione può comprendere la ricerca dell'affaticabilità della ptosi durante uno sguardo prolungato verso l'alto e l'ice pack test. Il raffreddamento temporaneo della palpebra ptotica può determinare un miglioramento della sua posizione nei pazienti con miastenia oculare. Un miglioramento superiore a 2 mm è frequentemente utilizzato come criterio di positività, ma tecniche e soglie variano tra gli studi e il test non deve essere considerato diagnostico isolatamente.[1, 126]

In presenza di ptosi associata a miosi o anisocoria deve essere considerata una possibile sindrome di Horner, che può essere approfondita mediante test farmacologici specifici. L'apraclonidina viene frequentemente utilizzata per evidenziare la supersensibilità da denervazione della pupilla interessata. Poiché tale supersensibilità può non essere ancora pienamente sviluppata nelle fasi immediatamente successive alla lesione simpatica, un risultato negativo nelle forme di insorgenza molto recente non consente di escludere con certezza la diagnosi.[127]

Tra i test farmacologici utilizzati nella valutazione della blefaroptosi, assume particolare rilevanza il test alla fenilefrina. Il test prevede l'instillazione di un collirio a base di fenilefrina, un agonista adrenergico che determina la contrazione del muscolo di Müller e può produrre un'elevazione temporanea della palpebra superiore.[128] La variabilità della risposta è coerente con la presenza di differenti recettori adrenergici nel Müller e non costituisce una valutazione dello stato istologico del muscolo.[121]

In letteratura sono stati impiegati protocolli differenti, in particolare con soluzioni di fenilefrina al 2,5% o al 10%. Il confronto tra le due concentrazioni ha mostrato un'elevazione palpebrale solo lievemente maggiore con la soluzione al 10%, suggerendo quindi che concentrazioni inferiori possano fornire informazioni clinicamente comparabili.[129] Inoltre, una meta-analisi

sugli effetti cardiovascolari della fenilefrina topica ha rilevato con la concentrazione al 10% un transitorio incremento della pressione arteriosa nelle prime fasi dopo l'instillazione, mentre non è stato osservato un aumento clinicamente rilevante con la soluzione al 2,5%. [130]

Il test viene eseguito misurando la MRD1 prima e dopo l'instillazione e quantificando la variazione della posizione palpebrale. Anche il momento della misurazione non è completamente standardizzato. In uno studio con fenilefrina al 2,5%, il 50% delle palpebre che rispondevano al test aveva raggiunto la massima elevazione entro 5 minuti e l'86% entro 10 minuti, mentre una minoranza raggiungeva la risposta massima più tardivamente. [131] Un altro studio ha osservato un incremento della MRD1 prevalentemente entro i primi 5 minuti, con valori sostanzialmente stabili tra 5 e 15 minuti. [132] La valutazione viene pertanto comunemente effettuata nell'intervallo compreso tra 5 e 15 minuti, pur in assenza di un protocollo temporale universale.

Analogamente, non esiste una definizione condivisa di test positivo. Nei diversi studi la risposta è stata valutata mediante la variazione della MRD1 oppure in relazione al raggiungimento di una posizione palpebrale considerata soddisfacente o simmetrica rispetto al lato controlaterale. [128, 131, 132] Non esiste pertanto una singola soglia di risposta applicabile in ogni contesto; il test deve essere interpretato come una valutazione quantitativa e clinica della capacità della palpebra di elevarsi in risposta alla stimolazione adrenergica.

Durante il test è inoltre utile osservare la palpebra controlaterale poiché, per l'interdipendenza palpebrale descritta dalla legge di Hering, il sollevamento farmacologico della palpebra ptotica può modificare la posizione della controlaterale. [125, 131]

Il test alla fenilefrina è stato tradizionalmente impiegato nella valutazione dei pazienti candidati a procedure chirurgiche sulla lamella posteriore, inclusa la congiuntivo-Müllerectomia (CMMR). [128] Tuttavia, una risposta positiva non dimostra che il muscolo di Müller sia istologicamente integro e una mancata

risposta non implica necessariamente una sua degenerazione strutturale.[121]

2.5 PRINCIPI DI TRATTAMENTO

Il trattamento della blefaroptosi deve essere adattato all'eziologia e alle caratteristiche cliniche del singolo paziente. La scelta terapeutica dipende in particolare dall'entità della ptosi e dalla funzione dell'elevatore, integrando inoltre le condizioni della superficie oculare, la simmetria palpebrale e gli eventuali fattori che aumentano il rischio di esposizione corneale.[1]

2.5.1 Trattamento medico

Nelle forme secondarie a condizioni trattabili o potenzialmente reversibili, il trattamento deve essere rivolto innanzitutto alla patologia responsabile. Questo assume particolare importanza nelle ptosi neuromuscolari, neurogene o associate a processi infiammatori, nelle quali si considera un'eventuale correzione palpebrale definitiva dopo un adeguato inquadramento e, quando possibile, dopo il trattamento o la stabilizzazione della condizione sottostante.[1]

Tra le opzioni farmacologiche per la blefaroptosi acquisita si trova l'ossimetazolina oftalmica allo 0,1%, agonista adrenergico in grado di stimolare il muscolo di Müller e determinare un'elevazione temporanea della palpebra superiore.[128] Due studi randomizzati di fase III hanno osservato un miglioramento significativo della MRD1 e del campo visivo superiore: l'incremento medio della MRD1 rispetto al basale era nell'ordine di 1 mm, con una differenza di circa 0,5–0,7 mm rispetto al gruppo di controllo.[133]

L'effetto compare rapidamente, risultando osservabile già nei primi minuti dopo l'instillazione e mantenendosi per diverse ore.[134] I primi studi ne hanno documentato l'efficacia durante sei settimane di somministrazione quotidiana; più recentemente, uno studio non ha evidenziato una perdita

dell'effetto nel corso di sei mesi di trattamento continuativo.[134, 135] La correzione rimane tuttavia farmacologica e non permanente.

L'ossimetazolina è risultata generalmente ben tollerata. Gli eventi avversi oculari descritti negli studi sono stati prevalentemente lievi o moderati e comprendono secchezza oculare, iperemia congiuntivale, cheratite puntata e disturbi locali all'instillazione.[136]

Il farmaco rappresenta pertanto un'opzione non chirurgica nei pazienti selezionati con blefaroptosi acquisita, caratterizzata da un effetto rapido ma temporaneo e da un'entità media della correzione relativamente modesta. La correzione chirurgica permette invece un risultato più stabile e non dipendente dalla somministrazione farmacologica.

2.5.2 Trattamento chirurgico: principi e indicazioni

La chirurgia può essere indicata quando la ptosi determina una compromissione funzionale, come una limitazione del campo visivo superiore o difficoltà nelle attività quotidiane, oppure quando costituisce un'alterazione estetica rilevante per il paziente.[1, 137] Trattandosi di una procedura elettiva, la scelta deve inoltre tenere conto delle aspettative del paziente e del rapporto tra benefici, rischi e possibili alternative.[1]

L'obiettivo chirurgico è ottenere un'adeguata elevazione della palpebra e una soddisfacente simmetria, preservando al tempo stesso la chiusura palpebrale. La scelta della procedura non dipende esclusivamente dall'entità della ptosi, ma soprattutto dalla sua eziologia e dalla funzione dell'elevatore. Devono inoltre essere considerate le condizioni della superficie oculare, il fenomeno di Bell, l'eventuale lagofalmo, precedenti interventi o traumi e, nelle forme asimmetriche, la possibile influenza della legge di Hering.[1]

Le procedure chirurgiche possono essere distinte in tre principali gruppi: l'approccio esterno o transcutaneo sul complesso elevatore-aponeurosi, l'approccio interno o transcongiuntivale e la sospensione frontale.[1] Una buona funzione dell'elevatore permette generalmente di utilizzare procedure

che agiscono sul sistema elevatore-aponeurosi o, in pazienti selezionati, sulla lamella posteriore.

Nella ptosi aponeurotica acquisita, l'approccio esterno consente di agire direttamente sul difetto aponeurotico mediante avanzamento o reinserzione dell'aponeurosi dell'elevatore.[1, 39] Tale strategia è coerente con il meccanismo fisiopatologico della ptosi aponeurotica e consente un accesso diretto al complesso elevatore. Nei casi in cui coesista un eccesso cutaneo palpebrale, l'accesso transcutaneo può inoltre consentirne il trattamento contestuale.[1]

L'approccio interno o transcongiuntivale comprende procedure che agiscono sulla lamella posteriore e può essere utilizzato in pazienti selezionati, generalmente con funzione dell'elevatore conservata.[1, 138] Tra queste procedure rientra la CMMR.[1]

La sospensione frontale viene invece utilizzata soprattutto nelle forme con marcata compromissione della funzione dell'elevatore. La procedura collega funzionalmente la palpebra al muscolo frontale, permettendo che il movimento del sopracciglio venga trasmesso alla palpebra superiore.[1]

CAPITOLO 3 – CONGIUNTIVO-MÜLLERECTOMIA

3.1 EVOLUZIONE STORICA E RAZIONALE DELLA PROCEDURA

La congiuntivo-Müllerectomia (CMMR; dall'inglese *Müller muscle-conjunctival resection*, MMRC) deriva dall'evoluzione delle tecniche posteriori sviluppate per la correzione della blefaroptosi. Un suo importante antecedente è la procedura descritta nel 1961 da Fasanella e Servat, ossia una modifica semplificata della resezione dell'elevatore, destinata a forme di ptosi lieve con funzione dell'elevatore conservata. La resezione veniva eseguita per via posteriore e comprendeva congiuntiva, tarso e strutture retrattrici della palpebra superiore.[139]

Un passaggio intermedio nello sviluppo fu descritto da Putterman nel 1972. Modificando la procedura di Fasanella-Servat, l'autore introdusse una clamp specificamente progettata per la resezione e propose che la correzione della ptosi dipendesse da un rafforzamento funzionale del muscolo di Müller conseguente alla sua resezione.[140] Questa interpretazione contribuì a concentrare l'attenzione sul Müller come possibile bersaglio della chirurgia posteriore.

Nel 1975 Putterman e Urist descrissero una nuova procedura basata sulla resezione per via posteriore del muscolo di Müller e della congiuntiva, denominata *Müller muscle-conjunctiva resection*. [141] La selezione dei pazienti era strettamente legata alla risposta alla fenilefrina: l'intervento veniva proposto quando l'instillazione di fenilefrina al 10% determinava un'elevazione della palpebra ptotica fino a un livello ritenuto soddisfacente.[141] La risposta farmacologica del Müller assumeva quindi un ruolo centrale nell'identificare i pazienti nei quali un intervento sulla lamella posteriore avrebbe potuto determinare una correzione adeguata.

In una successiva descrizione del 1978, Putterman e Urist sottolinearono la preservazione del tarso come elemento distintivo della loro procedura rispetto alla Fasanella-Servat e indicarono nuovamente la normalizzazione

della posizione palpebrale dopo fenilefrina come criterio per la selezione dei candidati.[142] La CMMR si configurò così come una procedura posteriore distinta dal suo antecedente storico.

3.2 INDICAZIONI E SELEZIONE DEL PAZIENTE

La selezione del paziente è centrale nella pianificazione della CMMR e deve tenere conto delle caratteristiche della ptosi, della funzione dell'elevatore, delle condizioni della superficie oculare e della risposta palpebrale alla stimolazione farmacologica. I criteri tradizionalmente utilizzati sono stati progressivamente rivalutati e, in particolare, il ruolo del test alla fenilefrina è oggi considerato meno vincolante rispetto alle indicazioni originarie.

3.2.1 Criteri clinici di selezione

La CMMR è tradizionalmente indicata nei pazienti con ptosi acquisita di entità lieve o moderata e buona funzione dell'elevatore, nei quali l'approccio posteriore consente di correggere la posizione palpebrale senza intervenire direttamente sull'aponeurosi per via transcutanea.[138] Questo profilo comprende frequentemente le forme aponeurotiche e involutive, ma l'impiego della procedura non è limitato esclusivamente a tali eziologie. In casistiche selezionate la CMMR è stata infatti utilizzata anche nella ptosi congenita con funzione dell'elevatore moderata e risposta alla fenilefrina.[143]

L'entità della ptosi deve essere considerata un criterio di selezione relativo piuttosto che un limite rigido. Sebbene la procedura sia stata utilizzata soprattutto nelle forme lievi e moderate, sono stati riportati risultati favorevoli anche in pazienti con ptosi involutiva severa accuratamente selezionati, in particolare in presenza di una buona risposta alla fenilefrina.[144] Una buona funzione dell'elevatore rimane invece uno dei principali criteri di selezione per la CMMR,[138, 145] poiché le evidenze nei pazienti con funzione ridotta sono limitate a casistiche numericamente modeste e non permettono di estendere in modo generalizzato l'indicazione.[146]

La scelta dell'approccio deve inoltre tenere conto delle condizioni della superficie oculare e della lamella posteriore. Una grave patologia della

superficie oculare, la presenza di cicatrici congiuntivali significative o di un fornice superiore accorciato possono rendere meno favorevole un intervento transcongiuntivale e orientare verso un approccio esterno.[138]

La presenza di dermatocalasi non preclude la CMMR e, nei casi in cui è necessario correggere anche un eccesso cutaneo, la procedura può essere associata alla blefaroplastica. L'associazione con una blefaroplastica limitata alla cute non sembra modificare significativamente l'elevazione palpebrale ottenuta rispetto alla CMMR isolata.[147]

3.2.2 Ruolo del test alla fenilefrina nella CMMR

La risposta alla fenilefrina è stata utilizzata come criterio per selezionare i candidati alla CMMR dalle origini della procedura.[141, 142] Il suo ruolo nella pratica contemporanea è tuttavia discusso, poiché la capacità del test di prevedere il risultato chirurgico non è risultata costante nei diversi studi.

In uno studio retrospettivo su 131 procedure, il test alla fenilefrina tendeva a sottostimare la correzione ottenuta chirurgicamente,[145] mentre in uno studio prospettico multicentrico la MRD1 basale risultava maggiormente associata al raggiungimento di un'altezza palpebrale soddisfacente rispetto all'entità dell'elevazione indotta dal farmaco. Nello stesso studio si osservò anche che la simmetria ottenuta dopo fenilefrina era associata a una maggiore probabilità di simmetria postoperatoria.[148]

Anche la necessità di una risposta positiva è stata progressivamente messa in discussione, poiché correzioni apprezzabili sono state osservate anche in pazienti fenilefrina-negativi, sia in uno studio che utilizzava una variante *open-sky* della procedura sia dopo CMMR per ptosi acquisita lieve o moderata.[149, 150] In quest'ultima casistica, una maggiore risposta farmacologica si associava comunque a una maggiore elevazione postoperatoria, suggerendo che il test possa conservare un valore prognostico pur non rappresentando un requisito assoluto.[150]

Un ulteriore ridimensionamento del ruolo della fenilefrina deriva da uno studio multicentrico più recente su pazienti con ptosi involutiva e buona funzione

dell'elevatore. L'esecuzione preoperatoria del test non si associava a differenze significative nella variazione della MRD1 rispetto ai pazienti operati senza test; inoltre, nei pazienti sottoposti alla fenilefrina, la MRD1 postoperatoria era stata predetta dal test con un margine di ± 1 mm solo nel 60,2% delle palpebre.[151] Questi risultati mettono in discussione la necessità di utilizzare sistematicamente il test come requisito per l'indicazione alla CMMR, senza escluderne l'utilità nella valutazione preoperatoria.

La risposta farmacologica della palpebra controlaterale deve infine essere interpretata con cautela. Nei pazienti sottoposti a CMMR unilaterale, la comparsa di una risposta di Hering durante il test alla fenilefrina non si è dimostrata predittiva di una successiva discesa controlaterale clinicamente significativa.[152]

Nel complesso, la fenilefrina mantiene quindi un ruolo orientativo nella selezione e nella valutazione della simmetria, ma le evidenze disponibili non ne supportano l'impiego come criterio unico o universalmente necessario per candidare un paziente alla CMMR.

3.3 TECNICA CHIRURGICA

La congiuntivo-Müllerectomia è una procedura eseguita per via transcongiuntivale che prevede la resezione di una porzione della lamella posteriore palpebrale. Dalla tecnica originaria sono derivate diverse varianti, caratterizzate da modifiche dell'accesso, dei tessuti coinvolti o delle modalità di chiusura.

3.3.1 Tecnica classica

La CMMR viene eseguita mediante un accesso transcongiuntivale alla lamella posteriore, che viene esposta mediante eversione della palpebra superiore su un retrattore di Desmarres. L'anestesia locale può essere ottenuta mediante infiltrazione sottocongiuntivale e palpebrale di lidocaina al 2% con adrenalina 1:100.000; in altre descrizioni viene utilizzato un blocco del nervo frontale in

sede sopraorbitaria, associato a una modesta infiltrazione sottocutanea della palpebra e ad anestesia topica.[153, 154]

Dopo l'eversione viene identificato e marcato con una penna dermografica il margine superiore del tarso. Sulla superficie congiuntivale viene quindi delimitato il segmento destinato alla resezione: mediante un compasso si misura superiormente al margine tarsale una distanza corrispondente a metà della lunghezza di resezione programmata, poiché il complesso muscolo-congiuntivale verrà successivamente ripiegato all'interno della clamp.[153, 154] La quantità complessiva di tessuto da asportare viene stabilita preoperatoriamente secondo il criterio adottato dal chirurgo.

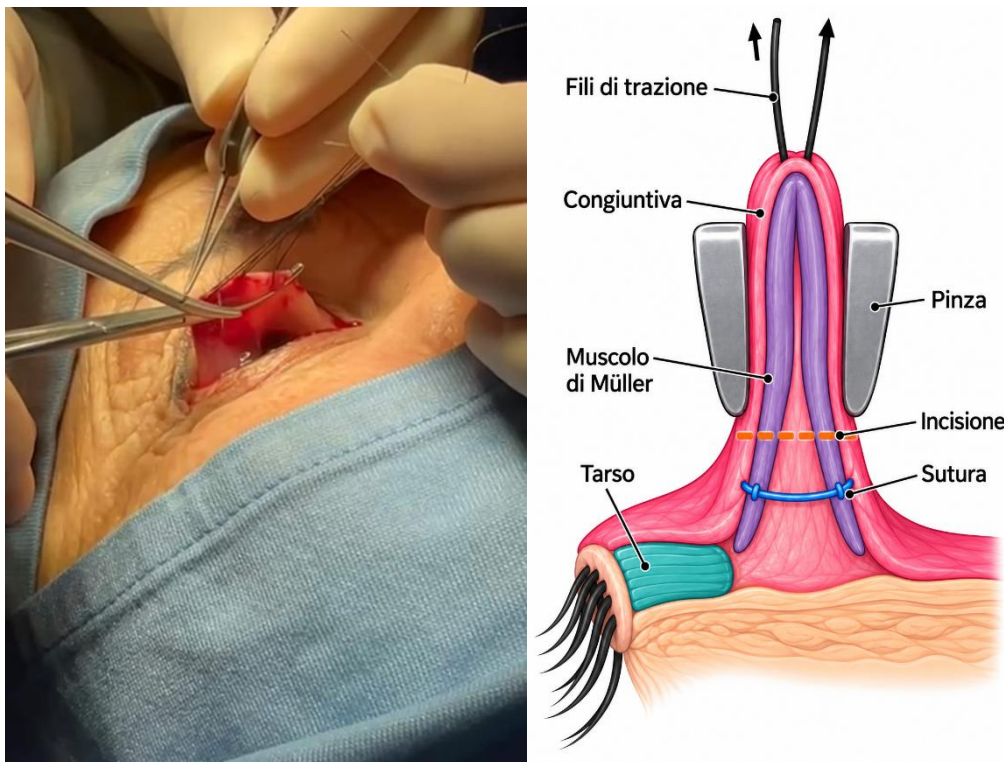
Il complesso costituito da congiuntiva e muscolo di Müller viene quindi afferrato e posto in trazione, favorendone la separazione dal piano dell'aponeurosi dell'elevatore.[153, 155] Questo passaggio può essere facilitato mediante fili di trazione in seta passati attraverso il complesso muscolo-congiuntivale in corrispondenza dei punti precedentemente identificati grazie all'uso del compasso.[154] Il tessuto mobilizzato viene quindi compreso nella pinza di Putterman, che è applicata escludendo il tarso, motivo per cui in precedenza era stato segnato il suo limite superiore.[153, 154, 156]

Eventuali porzioni di tarso accidentalmente comprese devono essere liberate prima della chiusura della clamp, così da preservare la lamina tarsale; viene inoltre verificata l'assenza di incarceramento dell'aponeurosi dell'elevatore.[153, 156]

Prima della resezione viene generalmente posizionata una sutura continua a materassoio orizzontale immediatamente al di sotto del margine della clamp.[153, 156, 157] Il tessuto compreso nella pinza viene quindi resecato con una lama o forbice, facendo attenzione a preservare la sutura. Quest'ultima consente di riaccostare il complesso congiuntiva-Müller residuo al margine superiore del tarso e di ristabilire la continuità della lamella posteriore.[153, 156]

Le modalità di chiusura della sutura sono varie: alcuni autori utilizzano una sutura riassorbibile con nodo sepolto nello spazio subcongiuntivale,[153] mentre altri impiegano polipropilene 6-0 con esterizzazione transpalpebrale e fissazione cutanea, talvolta su bolster.[154, 157] La palpebra viene infine riportata nella normale posizione anatomica.

La tecnica classica è quindi finalizzata alla resezione controllata di una porzione di congiuntiva e muscolo di Müller, con preservazione del tarso e senza resezione intenzionale dell'aponeurosi dell'elevatore.



3.3.2 Varianti tecniche di rilievo

Tra le principali modifiche della tecnica classica rientra l'approccio *open-sky*, nel quale la dissezione viene effettuata sotto visualizzazione diretta: il muscolo di Müller e la congiuntiva vengono esposti e resecati direttamente senza essere inclusi nella pinza; successivamente il moncone muscolare residuo viene fissato al tarso.[158] Questo approccio consente una visualizzazione diretta delle strutture della lamella posteriore e perciò si distingue dalla tecnica classica *clamp-based*.

Un'ulteriore variante consiste nell'associazione di una tarsectomia, con inclusione nella resezione di una porzione del margine superiore del tarso.[159] Questa procedura si distingue dalla CMMR standard, che preserva il tarso, e può essere utilizzata nell'ambito di specifiche strategie di quantificazione della correzione.

Sono state inoltre sviluppate tecniche finalizzate alla preservazione della congiuntiva (*conjunctiva-sparing*). In queste, mediante un approccio *open-sky*, la congiuntiva viene separata dal piano muscolare e preservata, mentre la resezione interessa il muscolo di Müller sottostante.[160, 161] La gestione finale della congiuntiva varia secondo la tecnica: alcuni autori la coinvolgono nelle suture di fissazione del moncone muscolare al tarso,[160] mentre altri riposizionano semplicemente il lembo congiuntivale sopra il Müller suturato, senza eseguire una sutura diretta della congiuntiva.[161]

Infine, sono state descritte modifiche della fase di chiusura, tra cui la CMMR senza sutura, nella quale il complesso congiuntiva-Müller viene resecato dopo l'applicazione della clamp senza il posizionamento di una sutura.[162]

Pur modificando singoli passaggi tecnici o i tessuti coinvolti, queste procedure mantengono l'accesso posteriore e derivano dal principio chirurgico della CMMR, di cui rappresentano pertanto varianti tecniche.

3.4 QUANTIFICAZIONE DELLA RESEZIONE E ALGORITMI CHIRURGICI

La quantità di tessuto da resecare rappresenta un aspetto centrale della pianificazione della CMMR. Fin dalle prime descrizioni sono stati proposti diversi criteri per stabilire la resezione in funzione della posizione palpebrale preoperatoria e della risposta alla fenilefrina, senza tuttavia giungere a un metodo universalmente accettato.[141, 153, 156, 157]

Nella descrizione di Sajja e Putterman, viene indicata una resezione di riferimento di 8,25 mm quando la fenilefrina eleva la palpebra fino alla posizione desiderata.[153] Putterman e Fett avevano precedentemente descritto una resezione graduata, compresa approssimativamente tra 6,5 e 9,5 mm, modulata in relazione alla posizione ottenuta dopo la stimolazione

farmacologica.[156] Dresner invece sviluppò uno schema di resezione graduata, nel quale i millimetri da resecare aumentavano con l'entità della ptosi e la resezione veniva ulteriormente aumentata in caso di risposta insufficiente alla fenilefrina.[163]

Un diverso approccio fu proposto da Perry et al., che indicarono una resezione di riferimento di 9 mm di congiuntiva e muscolo di Müller, associando una tarsectomia in caso di sottocorrezione dopo fenilefrina. Nel loro algoritmo originale la quantità di tarso da resecare corrispondeva, in millimetri, alla sottocorrezione residua osservata dopo il test.[159] Più recentemente Karabulut et al. hanno proposto una modulazione più semplice, senza tarsectomia: 9 mm quando la fenilefrina determina la posizione desiderata, 10 mm in caso di sottocorrezione e 8 mm in caso di sovracorrezione.[154]

Nel loro insieme, questi schemi mostrano come la risposta farmacologica sia stata impiegata in modi differenti per programmare l'intervento, senza che si sia affermato un unico criterio condiviso.

La possibilità di prevedere il risultato modificando di pochi millimetri la resezione è stata tuttavia messa in discussione dagli studi successivi. Nel complesso, le analisi disponibili hanno evidenziato una relazione debole o non costante tra quantità di tessuto resecato ed elevazione palpebrale, mentre i piccoli aggiustamenti della resezione negli intervalli comunemente utilizzati non hanno prodotto variazioni proporzionali e prevedibili del risultato.[145, 148, 164–166] In alcuni studi, inoltre, la posizione palpebrale preoperatoria è risultata maggiormente associata all'esito chirurgico rispetto alla lunghezza della resezione.[148, 165]

La resezione del tarso rappresenta un ulteriore strumento di modulazione in alcuni algoritmi, sebbene le evidenze disponibili non consentano di definire un rapporto dose-risposta univoco. In una casistica successiva allo studio di Perry et al. si osservò che, a parità di CMMR di 8 mm, l'associazione di una tarsectomia di 2 mm determinava un'elevazione media della MRD1 maggiore rispetto a una tarsectomia di 1 mm; tuttavia i due gruppi presentavano una

differenti gravità preoperatoria della ptosi, limitando la possibilità di ricavare una relazione dose-risposta indipendente.[167] Inoltre in un altro studio, nel confronto tra un algoritmo variabile, una resezione fissa di 7 mm e una resezione fissa associata a 1 mm di tarsectomia, la strategia chirurgica utilizzata non risultava predittiva dell'asimmetria palpebrale postoperatoria.[168]

In conclusione, gli algoritmi di quantificazione costituiscono strumenti utili per la pianificazione chirurgica, ma non devono essere interpretati come formule in grado di convertire in modo rigidamente lineare i millimetri di tessuto resecato in millimetri di elevazione palpebrale. Le evidenze disponibili suggeriscono in particolare che piccoli aggiustamenti della resezione all'interno degli intervalli comunemente utilizzati abbiano un'influenza limitata e non costantemente prevedibile sul risultato.[145, 164–166] La quantità da resecare non risulta pertanto rigidamente standardizzata e viene individualizzata sulla base delle caratteristiche preoperatorie, del criterio adottato e dell'esperienza del chirurgo.

3.5 ASPETTI ISTOLOGICI DELLA CONGIUNTIVO-MÜLLERECTOMIA

L'esame istologico dei tessuti ottenuti mediante congiuntivo-Müllerectomia permette di confrontare il bersaglio chirurgico teorico con la composizione effettiva del campione. Tale distinzione è rilevante perché la denominazione della procedura non implica che il muscolo di Müller sia presente in quantità costante, né che il prelievo interessi esclusivamente congiuntiva e muscolo liscio. Gli studi disponibili documentano una componente muscolare quantitativamente variabile e la possibile presenza di ulteriori tessuti rispetto al complesso congiuntivo-muscolare.[169–171]

3.5.1 Composizione tissutale dei campioni resecati

Uno studio microanatomico cadaverico ha analizzato i tessuti escissi mediante CMMR eseguita post mortem su otto palpebre, utilizzando le palpebre controlaterali come controlli anatomici. La congiuntiva e il muscolo di Müller furono identificati in tutti i campioni, nei quali erano inoltre presenti

fibre elastiche compatibili con il tendine del Müller o distribuite tra le fibre muscolari lisce. Nelle palpebre operate l'aponeurosi dell'elevatore risultava integra, sebbene plicata, mentre le ghiandole lacrimali accessorie apparivano conservate.[169] Trattandosi di un modello cadaverico e di un numero limitato di preparati, questi risultati non dimostrano tuttavia che la medesima composizione dei campioni sia costante nella pratica clinica e nelle diverse varianti tecniche.

In una successiva analisi di venti campioni ottenuti da dodici pazienti sottoposti a CMMR, gli autori identificarono il Müller in tutti i preparati; l'esame mostrava fasci di cellule muscolari lisce circondati da tessuto connettivo, con un rivestimento di epitelio congiuntivale.[49]

Un altro studio, condotto su otto palpebre cadaveriche e otto palpebre di sette pazienti, ha confrontato la resezione programmata con la quantità di muscolo di Müller identificata all'esame istologico. Quest'ultima corrispondeva, in mediana, a circa il 23% della resezione prevista nei campioni cadaverici e al 31% nei campioni clinici. I valori variavano rispettivamente dallo 0 al 37,5% e dal 2,8 al 58,8%, evidenziando un'ampia variabilità tra i campioni.[170] Nella procedura studiata, quindi, la quantità di Müller identificata all'esame istologico risultava inferiore a quella prevista e variava considerevolmente da un campione all'altro.

Nei campioni possono essere identificate anche componenti diverse dal muscolo liscio. Nello studio di Morris, l'aponeurosi dell'elevatore fu riconosciuta in tutti gli otto campioni cadaverici e negli otto campioni clinici; la colorazione per l'elastina ne evidenziava la rete di fibre elastiche.[170] Altri autori riportarono invece la presenza sia di muscolo liscio sia di muscolo striato nei campioni sottoposti a esame istologico dopo Müllerectomia open-sky.[172] Queste osservazioni documentano la possibile presenza di altri tessuti rispetto a congiuntiva e muscolo liscio, ma non permettono di stabilire la frequenza di tali reperti nella pratica chirurgica generale.[170, 172] La presenza microscopica di fibre aponeurotiche, inoltre, non implica necessariamente un'interruzione macroscopica dell'aponeurosi.

Nei campioni provenienti dalla CMMR è stata documentata anche la possibile presenza di tessuto ghiandolare lacrimale accessorio; tuttavia, la casistica analizzata non consente di ricavare una stima generalizzabile della frequenza di tale reperto nella pratica chirurgica.[171]

3.5.2 Reperti istopatologici e correlazioni clinico-istologiche

Le alterazioni istopatologiche dei campioni ottenuti mediante CMMR sono state esaminate anche in relazione alle caratteristiche cliniche e al risultato chirurgico.

In uno studio prospettico su 47 pazienti, sono state valutate la fibrosi e l'ipertrofia del muscolo di Müller mediante ematossilina-eosina e tricromica di Masson. La fibrosi era assente in 7 campioni, lieve in 19, moderata in 11 e severa in 10; l'ipertrofia era presente in 29 dei 46 campioni valutabili. Il grado di fibrosi mostrava una correlazione positiva, di entità contenuta ma statisticamente significativa, con la correzione della ptosi valutata a 90 giorni ($p=0,314$; $p=0,033$). Non furono invece rilevate associazioni statisticamente significative tra ipertrofia e correzione chirurgica, né tra età o eziologia della ptosi e grado di fibrosi. Questi risultati riguardano una casistica eterogenea per eziologia, nella quale circa metà dei casi erano congeniti, e non consentono di considerare la fibrosi un predittore clinico validato del risultato della CMMR.[173]

Altri studi hanno esaminato il rapporto tra quantità di muscolo identificata istologicamente e risultato chirurgico. Nella componente clinica dello studio di Morris, gli autori non rilevarono una correlazione tra quantità istologica di Müller e variazione postoperatoria della MRD1.[170] Analogamente, Zauberman et al., misurando l'area muscolare rispetto all'area complessiva del campione, non riscontrarono una correlazione tra percentuale di Müller e miglioramento della posizione palpebrale.[174] Nelle casistiche esaminate, quindi, non è stata dimostrata un'associazione tra una maggiore quantità di Müller identificata nel campione e una maggiore elevazione palpebrale. Questi risultati non permettono tuttavia di stabilire quale contributo il

muscolo offra alla correzione né attraverso quale meccanismo si realizzi il risultato chirurgico.[170, 174]

La relazione tra caratteristiche del Müller e risposta alla fenilefrina è stata esaminata mediante immunoistochimica. In uno studio con una casistica mista comprendente procedure di Putterman e Fasanella, una maggiore intensità di colorazione per i recettori α_2C era associata a una minore risposta palpebrale alla fenilefrina; non fu invece rilevata un'associazione tra profilo recettoriale ed esito chirurgico.[121]

Le modificazioni della componente congiuntivale sono state valutate anche nei reinterventi. Beaulieu et al. confrontarono quattro campioni ottenuti dopo una precedente CMMR con quattro campioni provenienti da palpebre non precedentemente operate. La densità media delle cellule caliciformi era inferiore nel gruppo già operato, pari a 7 ± 5 rispetto a 39 ± 16 cellule/mm nei controlli ($p=0,01$); cicatrizzazione e infiltrato infiammatorio erano presenti in entrambi i gruppi. La ridotta numerosità e la provenienza dei campioni postoperatori esclusivamente da pazienti sottoposti a reintervento limitano la generalizzabilità del reperto. Il confronto tra palpebre diverse non consente inoltre di attribuire con certezza le differenze osservate alla precedente CMMR, né di stabilire una loro relazione con la persistenza o la recidiva della ptosi.[175]

Nel complesso, le correlazioni clinico-istologiche disponibili sono limitate e provengono da studi eterogenei per tecnica chirurgica, popolazione, modalità di valutazione istologica e definizione dell'outcome.[121, 170, 173–175] Questi studi non consentono di utilizzare la quantità di Müller identificata nel preparato, il profilo recettoriale o un singolo reperto istopatologico come predittori validati della posizione palpebrale postoperatoria.[121, 170, 173, 174] La variabilità della componente muscolare, il riscontro di fibre aponeurotiche e l'associazione osservata tra fibrosi e correzione costituiscono tuttavia elementi utili per discutere il meccanismo d'azione della CMMR, senza permettere, da soli, di definirlo.

3.6 MECCANISMO D'AZIONE DELLA CMMR

Il meccanismo con cui la CMMR porta alla correzione della ptosi non è ancora completamente chiarito e nel tempo si sono susseguite diverse ipotesi.

Storicamente si riteneva che la CMMR determinasse un rafforzamento funzionale del muscolo di Müller mediante la sua resezione e il suo avanzamento, e che tale rafforzamento portasse al miglioramento della posizione palpebrale.[140] Le evidenze successive hanno tuttavia messo in discussione una spiegazione basata esclusivamente sulla quantità di muscolo asportato, in quanto la componente muscolare identificata istologicamente non è risultata correlata in modo costante all'elevazione palpebrale e piccoli aggiustamenti della resezione non hanno prodotto variazioni proporzionali del risultato.[164, 170, 174] Inoltre, l'efficacia osservata in pazienti fenilefrina-negativi indica che una risposta farmacologica positiva non è indispensabile perché la procedura determini elevazione.[149] Questi dati limitano un modello mülleriano semplice, senza escludere un contributo meccanico del muscolo residuo.

Una delle principali interpretazioni successive considera l'accorciamento della lamella posteriore e la conseguente modificazione dei rapporti con l'apparato elevatore.[169, 174] Nel modello cadaverico di Marcet, l'aponeurosi risultava integra ma plicata dopo la procedura; gli autori interpretarono tale configurazione come conseguenza dell'accorciamento posteriore, associato all'avanzamento dell'elevatore.[169] Questa osservazione sostiene il coinvolgimento aponeurotico anche in assenza di una sua interruzione, ma non ne quantifica il contributo all'elevazione in vivo. L'ipotesi di un avanzamento interno dell'aponeurosi era stata proposta anche da Mercandetti et al.[176] Secondo questo modello, per avanzamento si intende un riposizionamento del complesso elevatore-aponeurotico rispetto al tarso, che renderebbe più efficace la trasmissione della trazione alla palpebra. Nella CMMR tale effetto sarebbe ottenuto indirettamente attraverso l'accorciamento dei tessuti posteriori, senza richiedere una reinserzione diretta dell'aponeurosi sul tarso.[169, 176] La plicatura indica invece un

ripiegamento dell'aponeurosi che ne riduce la lunghezza effettiva; le due modificazioni possono associarsi.[169] Il successivo riscontro di fibre aponeurotiche nei campioni di Morris è compatibile con la teoria che coinvolge questa struttura, ma la loro sola presenza nel tessuto asportato non dimostra un avanzamento funzionalmente efficace.[170] Anche nella Müllerectomia open-sky è stato proposto un contributo della plicatura aponeurotica, indicato dagli autori come possibile spiegazione del risultato chirurgico.[172]

Le varianti tecniche contribuiscono a chiarire quali passaggi non siano indispensabili per ottenere la correzione della ptosi, senza escludere che possano contribuire al risultato nelle procedure che li prevedono. L'elevazione ottenuta mediante resezione del Müller con preservazione della congiuntiva mostra che l'asportazione congiuntivale non costituisce un requisito universale per la correzione attraverso un approccio posteriore.[160] Questo risultato però non dimostra un'azione esclusivamente muscolare, poiché la dissezione e la fissazione del moncone possono modificare i rapporti tra le strutture coinvolte. Anche l'efficacia descritta dopo Müllerectomia senza sutura interna indica che il riaccostamento mediante sutura non è indispensabile.[162] I risultati di queste procedure devono pertanto essere interpretati nel rispettivo contesto tecnico e non trasferiti automaticamente alla CMMR classica, poiché due procedure capaci di elevare la palpebra non necessariamente producono l'elevazione attraverso gli stessi meccanismi o con lo stesso contributo dei diversi tessuti.

È stato inoltre proposto un contributo della cicatrizzazione postoperatoria alla stabilizzazione o all'accorciamento della lamella posteriore.[174] L'evoluzione della posizione palpebrale tra la prima settimana e i mesi successivi, documentata dopo CMMR, è compatibile con un processo postoperatorio dinamico, ma non dimostra che esso dipenda specificamente dalla retrazione cicatriziale.[177] Da questa ipotesi deve essere distinta l'associazione tra fibrosi già presente prima della resezione e correzione della ptosi.[173] Per spiegare quest'ultima associazione sono state proposte una

maggior rigidità del tessuto fibrotico e una minore tendenza all'allungamento dopo l'intervento; queste proprietà non sono state tuttavia misurate direttamente nello studio.[173]

Nel complesso, le osservazioni anatomiche sostengono una modificazione dell'assetto del complesso retrattore posteriore, nella quale l'accorciamento dei tessuti può associarsi a plicatura o avanzamento aponeurotico.[169, 170] Il contributo della cicatrizzazione rimane plausibile ma non è direttamente dimostrato dagli studi qui considerati.[174, 177] Gli studi, quindi, non consentono di attribuire a una sola struttura l'intero effetto della CMMR né di quantificare il peso relativo delle diverse componenti.

3.7 RISULTATI CLINICI E PREVEDIBILITÀ

La valutazione del risultato della CMMR può essere eseguita considerando diversi parametri, tra cui l'elevazione palpebrale, la simmetria e la corrispondenza tra posizione prevista e ottenuta. Gli studi adottano infatti definizioni di successo differenti, basate sul raggiungimento di una determinata MRD1, sulla differenza interpalpebrale o sullo scarto rispetto all'altezza programmata.[148, 178, 179] Le relative percentuali non sono pertanto direttamente sovrapponibili.

In uno studio multicentrico prospettico la MRD1 finale raggiungeva almeno 2,5 mm nel 72,1% delle palpebre, mentre la simmetria entro 1 mm era ottenuta nel 75,7% dei pazienti.[148] L'efficacia nell'elevare la palpebra è documentata anche in altre casistiche: uno studio rilevò un'elevazione media di 2,30 mm dopo CMMR senza tarsectomia, con un follow-up medio di 3,4 mesi.[164] Una più ampia serie retrospettiva di 985 palpebre, trattate mediante una variante a sutura centrale, riportò un incremento medio della MRD1 di 2,72 mm a tre mesi.[180] Questi risultati documentano l'efficacia nelle popolazioni esaminate, ma non consentono di prevedere con precisione l'entità della correzione nel singolo paziente.

Altri autori hanno valutato prospetticamente la corrispondenza con il risultato programmato: in questo lavoro, il successo era definito da uno scarto non

superiore a 1 mm tra la MRD1 prevista e quella misurata a tre mesi.[179] Nel sottogruppo trattato senza tarsectomia, tale obiettivo fu raggiunto in 162 delle 171 palpebre, pari al 94,7%.[179] Il dato riguarda quindi la precisione rispetto al programma chirurgico e non coincide con una percentuale di successo basata esclusivamente sull'altezza assoluta o sulla simmetria.

Tra le variabili preoperatorie, una MRD1 più elevata è risultata associata a una maggiore probabilità di raggiungere una MRD1 finale $\geq 2,5$ mm.[148, 178] La capacità predittiva della fenilefrina è invece variabile: uno studio ha documentato che la MRD1 postoperatoria era stata prevista con uno scarto non superiore a 1 mm nel 60,2% delle palpebre sottoposte al test.[151] Anche una recente serie di CMMR bilaterale non rilevò differenze significative nell'altezza finale stratificando i risultati per entità della risposta farmacologica.[181] La risposta al test non può quindi essere considerata una previsione esatta della correzione individuale.

Gli esiti subottimali e la necessità di revisione devono essere considerati separatamente. In una casistica comprendente interventi con e senza tarsectomia, 25 palpebre non raggiunsero l'obiettivo prestabilito, ma soltanto cinque furono sottoposte a un secondo intervento.[179] Il mancato raggiungimento del criterio di successo adottato nello studio non comporta dunque necessariamente una revisione.

Anche il momento della valutazione condiziona l'interpretazione del risultato. Alcuni autori osservarono ulteriori modificazioni della posizione palpebrale tra la prima settimana e il terzo mese.[177] In un successivo studio prospettico multicentrico, il 76,5% delle palpebre mostrava una variazione della MRD1 non superiore a 0,5 mm tra il controllo della prima settimana e quello eseguito dopo almeno tre mesi; nelle altre palpebre si osservava un'ulteriore elevazione o un abbassamento.[182] La posizione precoce è pertanto informativa, ma non coincide necessariamente con quella successiva.

Le evidenze pluriennali sono più limitate. Altri autori, con un follow-up medio di 28 mesi, non rilevarono una differenza significativa della correzione media

tra pazienti con follow-up inferiore e superiore a 24 mesi; il confronto tra gruppi non permette tuttavia di dimostrare la stabilità individuale di ogni risultato.[183] Uno studio retrospettivo comparativo ha inoltre analizzato il mantenimento del successo fino a cinque anni, con risultati favorevoli alla CMMR rispetto all'approccio esterno.[184] Queste osservazioni sostengono la possibilità di un beneficio duraturo, senza definire un rischio universale di recidiva.

Nel confronto con l'avanzamento esterno dell'elevatore, ossia una tecnica chirurgica di correzione della blefaroptosi eseguita attraverso un accesso cutaneo, uno studio randomizzato su pazienti con ptosi aponeurotica lieve-moderata, buona funzione dell'elevatore e risposta positiva alla fenilefrina non rilevò differenze significative nella variazione della MRD1, mentre il risultato cosmetico favoriva la CMMR.[185] Una meta-analisi di sette studi, comprendente complessivamente 1.038 palpebre, non riscontrò differenze significative nella MRD1 finale o nell'ipocorrezione, ma ipercorrezioni e reinterventi risultavano meno frequenti dopo CMMR.[186] Questi risultati devono essere riferiti alle popolazioni confrontate, senza estenderli automaticamente a tutte le eziologie e gravità della ptosi.

Il beneficio percepito dal paziente rappresenta un ulteriore risultato, distinto dalle misure anatomiche. Uno studio mediante questionario ha documentato un beneficio riferito dopo CMMR, ma la frequente associazione con blefaroplastica e l'assenza di un gruppo di controllo limitano l'attribuzione del beneficio alla sola correzione della ptosi.[187]

Nel complesso, la CMMR determina un'elevazione palpebrale documentata, ma altezza finale, simmetria e corrispondenza con il risultato previsto rimangono variabili. Le evidenze disponibili non consentono di garantire una correzione precisa nel singolo paziente né di ricavare una percentuale universale di successo o di recidiva.[148, 151, 179, 182–186]

3.8 COMPLICANZE, SUPERFICIE OCULARE E LIMITI DELLA PROCEDURA

In uno studio prospettico comprendente 258 occhi trattati con o senza tarsectomia, furono osservati lagoftalmo postoperatorio in 16 occhi (6,2%) ed erosioni epiteliali puntate in 40 (15,5%). Secondo gli autori, questi reperti non richiesero un trattamento specifico e non si associarono a conseguenze gravi sulla superficie oculare o sull'esito visivo.[179] Le percentuali riguardano tuttavia l'intera casistica, senza distinguere le procedure con e senza tarsectomia. Un altro studio, basato sulla revisione di 350 cartelle, documentò un'emorragia ritardata in 10 pazienti (2,9%), con esordio fra il secondo e il settimo giorno; tutti gli episodi si risolsero mediante misure conservative.[188]

Sono state descritte anche complicanze cicatriziali congiuntivali. Uno studio documentò in tre pazienti in terapia antiglaucomatosa multipla lo sviluppo di simblefaron, ossia aderenze cicatriziali fra congiuntiva palpebrale e bulbare, associato a diplopia dopo CMMR.[189] Un ulteriore studio rilevò in quattro pazienti un accorciamento del fornice e simblefaron anche in assenza di un analogo contesto farmacologico.[190] Dopo la procedura sono stati inoltre descritti un caso di infezione da micobatteri atipici e un caso di difetto palpebrale a tutto spessore, che richiesero trattamenti specifici.[191, 192] Questi lavori documentano la possibilità di eventi clinicamente rilevanti, ma non consentono di stimarne la frequenza generale. Anche nelle varianti senza sutura sono state riportate complicanze, tra cui abrasione corneale e granuloma piogenico.[162, 193]

Gli effetti sul film lacrimale sono stati valutati mediante parametri differenti, con risultati non uniformi. Alcuni autori non rilevarono variazioni significative del test di Schirmer, ma registrarono sia un peggioramento sintomatico precoce sia disturbi nei controlli tardivi in una parte dei pazienti.[194] In una piccola casistica, altri autori non osservarono variazioni significative del tempo di rottura del film lacrimale, dello spessore dello strato lipidico e dell'osmolarità a tre mesi.[195] Uno studio comparativo non rilevò inoltre differenze significative nei parametri obiettivi della superficie oculare fra

pazienti sottoposti a CMMR associata a blefaroplastica e pazienti trattati con la sola blefaroplastica.[196]

Altri studi hanno invece documentato un peggioramento della superficie oculare. Un lavoro rilevò un aumento dei sintomi e dei punteggi di colorazione corneocongiuntivale a tre mesi dopo CMMR associata a blefaroplastica.[197] In uno studio successivo a lungo termine, i pazienti sottoposti all'intervento combinato presentavano un aumento di tali punteggi e una riduzione del tempo di rottura del film lacrimale rispetto ai valori preoperatori, a un follow-up medio di circa cinque anni.[198] Una diversa casistica, priva di procedure concomitanti, mostrò invece un peggioramento iniziale dei sintomi, dei punteggi di colorazione della superficie oculare e della stabilità lacrimale, seguito da un recupero verso i valori basali a sei mesi.[199] Alcune alterazioni sono dunque risultate transitorie, mentre altre erano ancora rilevabili ai controlli tardivi; quest'ultima osservazione non ne dimostra tuttavia il carattere permanente.[198, 199]

Le modificazioni della congiuntiva dopo CMMR sono state esaminate anche mediante analisi istologiche e citologiche. Nei campioni ottenuti durante un reintervento dopo CMMR, Beaulieu et al. osservarono una densità caliciforme inferiore rispetto ai campioni di palpebre non precedentemente operate.[175] Un altro studio analizzò invece la congiuntiva residua di pazienti operati unilateralmente e con funzione lacrimale preoperatoria conservata, senza rilevare differenze significative nella densità caliciforme rispetto agli occhi controlaterali.[200] Il primo risultato riguarda quindi il tessuto prelevato nella sede di reintervento, mentre il secondo riguarda la superficie congiuntivale residua. Questi lavori, tuttavia, non consentono di stabilire se e in quale misura le modificazioni locali delle cellule caliciformi contribuiscano alla secchezza oculare dopo CMMR.[175, 200]

Le varianti che preservano la congiuntiva sono state proposte anche per ridurre l'interessamento della superficie oculare. Le casistiche disponibili descrivono risultati favorevoli e assenza di abrasioni in alcuni studi, ma non dimostrano che queste varianti riducano la comparsa o il peggioramento della

secchezza oculare rispetto alla CMMR classica.[161, 201] Anche un piccolo confronto pediatrico non registrò complicanze in nessuno dei due gruppi, senza consentire di stabilire un vantaggio della preservazione congiuntivale.[202]

I limiti della CMMR riguardano soprattutto la prevedibilità della correzione e le condizioni dei tessuti interessati. La risposta alla fenilefrina e l'entità della resezione orientano la programmazione chirurgica, ma non garantiscono una previsione precisa dell'elevazione nel singolo paziente.[151, 164] La presenza di patologia significativa della superficie oculare, cicatrici congiuntivali o precedenti interventi posteriori richiede inoltre una valutazione individuale dell'opportunità dell'approccio.

Nel complesso, le evidenze documentano diverse possibili complicanze della CMMR ed effetti non uniformi sulla superficie oculare, senza consentire una stima generale della loro frequenza. Il controllo postoperatorio deve pertanto considerare, oltre al risultato palpebrale, le eventuali modificazioni della superficie oculare.[179, 188–190, 194, 197–200]

CAPITOLO 4 – LO STUDIO

4.1 RAZIONALE E OBIETTIVI

La composizione istologica del tessuto asportato mediante CMMR può differire dal bersaglio teorico della procedura. Come illustrato nei §§3.5 e 3.6, il rapporto tra componente muscolare e correzione clinica non è univoco e il contributo delle diverse strutture della lamella posteriore rimane discusso. La valutazione congiunta dei campioni e dell'esito clinico consente di approfondire questo rapporto senza presupporre un meccanismo esclusivamente muscolare.

Lo studio osservazionale prospettico ha valutato la relazione tra esito clinico della CMMR e caratteristiche istologiche dei tessuti resecati in pazienti con ptosi involutiva o insorta dopo chirurgia del glaucoma. La correzione è stata valutata attraverso la MRD1 preoperatoria e a un mese; l'esame istologico ha considerato l'identificazione del Müller, la sua morfologia e la presenza di infiltrato infiammatorio congiuntivale.

Le analisi hanno esaminato le associazioni tra reperti istologici e risultato clinico, tenendo conto della MRD1 iniziale, e hanno descritto il rapporto con età, entità della resezione e pregressa chirurgia del glaucoma. Le ipotesi meccanicistiche discusse a partire dai risultati costituiscono interpretazioni delle osservazioni e non vengono presentate come obiettivi originariamente pianificati.

4.2 MATERIALI E METODI

4.2.1 Disegno dello studio e selezione dei pazienti

Lo studio ha disegno osservazionale prospettico. I pazienti sono stati visitati e operati presso la Clinica Oculistica dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova nei periodi gennaio–dicembre 2024 e gennaio–febbraio 2026; i campioni sono stati analizzati presso la U.O. di Anatomia Patologica Ospedaliera dello stesso ospedale.

Sono stati inclusi pazienti di età superiore a 18 anni, con ptosi aponeurotica involutiva o insorta dopo chirurgia del glaucoma e test alla fenilefrina positivo. Sono stati esclusi pazienti con precedenti interventi sulle palpebre superiori; ptosi miogenica, neurogenica, meccanica o congenita; ptosi post-chirurgica diversa da quella successiva a chirurgia del glaucoma; patologie o terapie in grado di modificare posizione o contorno palpebrale. Queste comprendevano orbitopatia tiroidea, neoplasie orbitarie, retrazione palpebrale e assunzione di oppiacei, penicillamina, sulfametossazolo o acido valproico.

4.2.2 Valutazione clinica e outcome

Sono stati raccolti sesso, età, lato operato, entità della resezione, MRD1 preoperatoria e a un mese e precedente chirurgia del glaucoma. Il test alla fenilefrina è stato considerato positivo quando, dieci minuti dopo instillazione di fenilefrina al 2,5%, si osservava un sollevamento della palpebra superiore giudicato accettabile dal paziente e dal medico.

Il guadagno di MRD1 è stato definito come differenza tra valore postoperatorio e preoperatorio. Il successo chirurgico è stato definito da una MRD1 ≥ 3 mm a un mese; valori inferiori identificavano un insuccesso.

4.2.3 Intervento e analisi istologica

Tutte le palpebre incluse sono state sottoposte a CMMR secondo la tecnica standard descritta nel §3.3.1, con fili di trazione del complesso congiuntiva-Müller, pinza di Putterman e preservazione del tarso. La sutura è stata chiusa mediante esteriorizzazione del nodo e fissazione sulla cute. L'entità della resezione è stata registrata in millimetri.

I campioni sono stati fissati in formalina, processati e inclusi in paraffina. Sono state preparate sezioni microtomiche di 3 μ m, colorate con ematossilina-eosina e, quando opportuno, con tricromica di Masson. Quando necessario sono state eseguite colorazioni immunoistochimiche per caratterizzare il muscolo o l'infiltrato infiammatorio.

Le variabili istologiche comprendevano identificazione del muscolo di Müller, morfologia normale, atrofia o fibrosi e presenza di infiltrato infiammatorio congiuntivale. La mancata identificazione del muscolo nelle sezioni esaminate è stata distinta dalla dimostrazione della sua assenza nell'intero campione.

4.2.4 Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state descritte mediante frequenze assolute e percentuali; le variabili continue mediante mediana e intervallo interquartile (IQR). Per le proporzioni principali sono stati calcolati intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) con il metodo di Wilson. Le differenze tra gruppi sono state valutate con il test U di Mann–Whitney o, per più di due gruppi, con il test di Kruskal–Wallis; per le variabili categoriche è stato utilizzato il test esatto di Fisher. Il confronto pre-post è stato eseguito con il test dei ranghi con segno di Wilcoxon; le correlazioni sono state valutate con il coefficiente di Spearman.

Il numero esiguo di insuccessi non ha consentito una regressione logistica sul successo. Sono stati utilizzati modelli di regressione lineare (ANCOVA), con MRD1 postoperatoria come variabile dipendente e MRD1 preoperatoria come covariata. I modelli hanno valutato separatamente identificazione del Müller, infiltrato infiammatorio e precedente chirurgia del glaucoma; ulteriori modelli hanno incluso Müller e infiltrato oppure Müller ed entità della resezione. Questi ultimi aggiustamenti non erano cumulativi.

La dipendenza tra palpebre dello stesso paziente è stata considerata nei modelli mediante errori standard robusti per cluster, identificato dal paziente. È stata inoltre svolta un'analisi di sensibilità con una sola palpebra per paziente, selezionando la destra nei casi bilaterali. Tutti i test erano a due code, con soglia $p < 0,05$. Le analisi dell'elaborato statistico sono state eseguite con Python 3, utilizzando SciPy e statsmodels.

4.2.5 Aspetti etici

Tutti i pazienti hanno fornito consenso informato scritto.

4.3 RISULTATI

4.3.1 Caratteristiche della casistica

Sono state analizzate 19 palpebre di 14 pazienti, di cui 8 donne e 6 uomini. L'età mediana, calcolata per paziente, era 72,5 anni (IQR 62,5–76,8). Cinque pazienti sono stati operati bilateralmente. Diciassette palpebre presentavano ptosi involutiva e due ptosi insorta dopo chirurgia del glaucoma.

La resezione mediana era di 8 mm (IQR 8–9): una palpebra è stata sottoposta a resezione di 7 mm, nove di 8 mm e nove di 9 mm.

4.3.2 Reperti istologici

Il muscolo di Müller è stato identificato in 13/19 campioni (68,4%; IC 95% 46,0–84,6%) e non identificato in 6/19 (31,6%). Tra i 13 campioni con muscolo identificato, sette presentavano morfologia normale, quattro atrofia e due lieve fibrosi. L'infiltrato infiammatorio congiuntivale era presente in 9/19 campioni (47,4%; IC 95% 27,3–68,3%).

L'infiltrato era presente in tutti i sei campioni senza Müller identificato e in 3/13 campioni con muscolo identificato ($p=0,003$). L'associazione risultava significativa anche nell'analisi su una sola palpebra per paziente ($p=0,015$). Non sono emerse differenze statisticamente significative nell'entità della resezione tra campioni con e senza Müller identificato ($p=0,26$), né nell'età ($p=0,83$). Nei campioni con Müller identificato, l'età non differiva significativamente tra casi con atrofia e senza atrofia (mediane 73,5 e 77 anni; $p=0,39$).

Tabella 4.1 Reperti istologici dei 19 campioni

Reperto	n	% sui 19 campioni
Müller identificato	13	68,4
Morfologia normale	7	36,8
Atrofia	4	21,1
Lieve fibrosi	2	10,5
Müller non identificato	6	31,6
Infiltrato infiammatorio	9	47,4

Le categorie morfologiche si riferiscono ai 13 campioni con Müller identificato; le percentuali riportate in tabella utilizzano il denominatore complessivo di 19 campioni.

4.3.3 Esiti clinici

La MRD1 mediana è aumentata da 0,50 mm (IQR -1,00–0,75) a 3,00 mm (IQR 3,00–4,00), con guadagno mediano di 3,00 mm (IQR 2,50–3,50; intervallo 1,00–4,00). L'aumento è stato osservato in tutte le palpebre ed era statisticamente significativo ($p < 0,001$). Il successo è stato raggiunto in 17/19 palpebre (89,5%; IC 95% 68,6–97,1%). I due insuccessi, entrambi con MRD1 finale di 2 mm, riguardavano ptosi involutive.

Il guadagno era inversamente correlato alla MRD1 preoperatoria ($p = -0,71$; $p < 0,001$). Non sono emerse correlazioni statisticamente significative con entità della resezione ($p = 0,06$; $p = 0,82$) o età ($p = -0,32$; $p = 0,18$).

Entrambe le palpebre operate dopo chirurgia del glaucoma hanno raggiunto una MRD1 finale di 3 mm. Il guadagno mediano era 3,25 mm, rispetto a 3,00 mm nelle ptosi involutive ($p = 0,8$).

4.3.4 Associazioni clinico-istologiche

Le palpebre con Müller identificato presentavano un guadagno maggiore rispetto a quelle senza muscolo identificato ($p = 0,012$). Anche l'assenza di infiltrato infiammatorio era associata a un maggiore guadagno ($p = 0,027$). Nei rispettivi confronti, la MRD1 finale mediana era di 3 mm in entrambi i gruppi; non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella MRD1 finale o nella proporzione di successi.

Nei quattro casi con atrofia, tutti con MRD1 preoperatoria di -1 mm, il guadagno mediano era di 4 mm e tre palpebre hanno raggiunto il successo. Il test di Kruskal–Wallis sui quattro gruppi istologici, comprendenti anche i campioni senza Müller identificato, risultava significativo per il guadagno ($p = 0,038$). Non sono riportati confronti post hoc tra singole coppie.

Tabella 4.2 Esiti clinici secondo i reperti istologici

Reperto	N	MRD1 pre mm	MRD1 post mm	Guadagno mm	Successo n/N
Müller identificato	13	0,50	3,00	3,50	12/13
Müller non identificato	6	0,75	3,00	2,50	5/6
Infiltrato assente	10	0,25	3,00	3,50	9/10
Infiltrato presente	9	0,50	3,00	2,50	8/9
Müller normale	7	0,50	4,00	3,50	7/7
Müller atrofico	4	-1,00	3,00	4,00	3/4
Müller con lieve fibrosi	2	0,25	3,50	3,25	2/2

Valori continui espressi come mediane. IQR del guadagno: Müller identificato 3,00–4,00; non identificato 2,12–2,88; infiltrato assente 3,12–3,88; presente 2,50–3,00; morfologia normale 2,75–3,50; atrofia 3,75–4,00; lieve fibrosi 3,12–3,38. Successo: MRD1 $\geq$ 3 mm a un mese.

4.3.5 Analisi aggiustate e sensibilità

Nel modello aggiustato per MRD1 basale, l'identificazione del Müller era associata a una MRD1 finale maggiore di 0,58 mm (IC 95% 0,14–1,02; $p=0,010$). L'associazione rimaneva significativa nel modello comprendente anche l'infiltrato e in quello comprendente anche la resezione. L'infiltrato non risultava statisticamente significativo nel modello con MRD1 basale né nel modello con MRD1 basale e Müller. I coefficienti dei singoli modelli sono riportati in Tabella 4.3.

Nell'analisi di sensibilità su 14 palpebre di altrettanti pazienti, le differenze del guadagno risultavano significative sia per l'identificazione del Müller ($p=0,014$) sia per l'infiltrato infiammatorio ($p=0,035$).

Tabella 4.3 Modelli di regressione per la MRD1 finale

Modello	Variabile	β mm	IC 95%	p
1	Müller identificato	0,58	0,14–1,02	0,010
2	Infiltrato presente	-0,41	-0,89–0,08	0,099
3	Müller identificato	0,50	0,05–0,96	0,029
3	Infiltrato presente	-0,10	-0,59–0,39	0,69
4	Müller identificato	0,60	0,06–1,13	0,028
4	Resezione per mm	0,03	-0,46–0,53	0,89
5	Chirurgia del glaucoma	-0,09	-0,63–0,46	0,75

Tutti i modelli includono la MRD1 basale e utilizzano errori standard robusti per cluster (paziente). Il modello 3 include Müller e infiltrato; il modello 4 include Müller e resezione. Gli aggiustamenti non sono cumulativi. β indica la differenza aggiustata stimata nella MRD1 finale, non il guadagno grezzo. Per le variabili categoriche, i gruppi di riferimento sono rispettivamente Müller non identificato, infiltrato assente e assenza di precedente chirurgia del glaucoma.

4.4 DISCUSSIONE

4.4.1 Esito clinico e significato delle associazioni istologiche

Nella casistica studiata, comprendente 19 palpebre di 14 pazienti, la CMMR è stata seguita da un incremento della MRD1 in tutte le palpebre. A un mese, 17 palpebre hanno raggiunto il criterio di successo stabilito, corrispondente a una MRD1 ≥ 3 mm. Questi risultati documentano una correzione clinica favorevole nel breve termine nei pazienti selezionati, ma la percentuale osservata deve essere interpretata considerando la ridotta numerosità e l'ampiezza del relativo intervallo di confidenza.

Come discusso nel §3.7, il confronto con le percentuali di successo pubblicate richiede attenzione alle definizioni adottate, ai criteri di selezione e alla durata del follow-up. Nel presente studio il successo descrive il raggiungimento di una determinata altezza palpebrale a un mese: non comprende automaticamente simmetria, regolarità del contorno o soddisfazione del paziente.

Il principale risultato clinico-istologico è l'associazione tra identificazione del muscolo di Müller nel campione e posizione palpebrale postoperatoria dopo aggiustamento per la MRD1 basale. Nel modello comprendente queste due variabili, l'identificazione del muscolo era associata a una MRD1 finale stimata superiore di 0,58 mm. L'associazione rimaneva statisticamente significativa nei due modelli che includevano, separatamente, l'infiltrato infiammatorio o l'entità della resezione.

Questa differenza aggiustata deve essere distinta dal confronto grezzo del guadagno e dalle percentuali di successo. I gruppi con e senza Müller

identificato presentavano entrambi una MRD1 finale mediana di 3 mm, mentre il guadagno mediano era maggiore nel primo gruppo. La coincidenza delle mediane finali non contraddice il risultato del modello: i due approcci descrivono aspetti diversi della distribuzione e il modello tiene conto della posizione palpebrale iniziale. L'associazione osservata non consente tuttavia di attribuire causalmente la maggiore correzione all'asportazione del muscolo.

4.4.2 Identificazione del Müller e interpretazione del meccanismo d'azione

Il muscolo di Müller è stato identificato in 13 dei 19 campioni. Nei restanti sei non è stato riconosciuto nelle sezioni esaminate; cinque delle corrispondenti palpebre hanno comunque raggiunto il criterio di successo. Questo reperto indica che, nella nostra casistica, il raggiungimento della soglia clinica non era subordinato all'identificazione istologica del muscolo nel tessuto analizzato. Non dimostra invece l'assenza del Müller nell'intero campione o nella palpebra, né consente di attribuire la correzione a un preciso meccanismo alternativo.

Il confronto con gli studi richiamati nel §3.5 richiede di distinguere la presenza istologica dalla quantità di tessuto muscolare. Morris et al. descrissero una composizione eterogenea dei campioni ottenuti con una tecnica interna modificata, senza rilevare una correlazione tra quantità muscolare e variazione della MRD1. Anche Zauberman et al. non riscontrarono una correlazione tra percentuale di componente muscolare e correzione ottenuta.[170, 174] Queste osservazioni non sono direttamente sovrapponibili alla nostra analisi, basata sull'identificazione o mancata identificazione del muscolo e sull'aggiustamento per la MRD1 preoperatoria.

Un precedente storico è rappresentato dallo studio di Buckman et al., nel quale la componente muscolare era assente o trascurabile nel 42,5% di 40 campioni di Fasanella-Servat. Gli autori riferirono risultati altrettanto favorevoli nei casi con componente muscolare assente, trascurabile o

minima, raggruppati nel confronto clinico, rispetto a quelli con quantità moderata o abbondante.[203] Tale percentuale comprendeva sia l'assenza sia quantità minime di muscolo; inoltre, tutti i campioni includevano tessuto tarsale. Il risultato non può quindi essere trasferito direttamente alla CMMR senza tarsectomia.

Le ipotesi anatomiche esaminate nel §3.6 forniscono un possibile contesto interpretativo. Marcet et al., in uno studio su cadavere, osservarono una plicatura dell'aponeurosi dell'elevatore nelle palpebre sottoposte a CMMR, proponendo un contributo dell'accorciamento della lamella posteriore alla correzione.[169] La nostra analisi non ha però valutato direttamente l'aponeurosi, il tessuto residuo o le modificazioni anatomiche dopo la sutura.

Il successo ottenuto anche nelle palpebre senza Müller identificato è compatibile con l'ipotesi che l'accorciamento della lamella posteriore contribuisca alla correzione. Tale interpretazione, sostenuta dalle osservazioni anatomiche richiamate, non è però direttamente dimostrata dal presente studio.[169]

4.4.3 Infiltrato infiammatorio e identificazione muscolare

L'infiltrato infiammatorio congiuntivale era presente in tutti i sei campioni senza Müller identificato e in tre dei tredici campioni con muscolo identificato. Questa associazione istologica rappresenta un elemento rilevante della casistica, ma non ne chiarisce l'origine. I dati non permettono di stabilire se l'infiammazione precedesse le alterazioni tissutali, influenzasse la riconoscibilità del muscolo o fosse associata ad altre caratteristiche del campione.

Le palpebre con infiltrato mostravano un guadagno grezzo inferiore. Nel modello aggiustato per la MRD1 basale, tuttavia, la stima relativa all'infiltrato aveva un intervallo di confidenza comprendente lo zero; nel modello che includeva anche l'identificazione del Müller, la stima risultava ulteriormente attenuata. L'identificazione muscolare manteneva invece un'associazione statisticamente significativa con la MRD1 finale.

La stretta relazione tra i due reperti e la limitata numerosità rendono difficile separarne i contributi. Questi risultati non dimostrano un effetto autonomo dell'infiammazione sulla correzione, ma neppure ne escludono l'esistenza. Non consentono inoltre di sostenere che l'infiltrato modifichi il piano di dissezione o la trasmissione delle forze chirurgiche: tali spiegazioni richiederebbero osservazioni anatomiche e misurazioni specifiche.

Una possibile spiegazione dell'associazione osservata è che le alterazioni tissutali associate all'infiammazione possano ostacolare l'inclusione del Müller nella pinza. Questa ipotesi non è stata verificata direttamente e non può essere distinta, sulla base dei dati disponibili, da altre spiegazioni della mancata identificazione istologica.

4.4.4 Morfologia muscolare ed età

Nei quattro campioni con atrofia muscolare, il guadagno mediano era elevato. Tutte le palpebre di questo gruppo presentavano però una MRD1 preoperatoria di -1 mm. Il maggiore incremento deve quindi essere interpretato insieme alla posizione iniziale, più bassa, e non come prova di un effetto favorevole dell'atrofia. Il confronto complessivo tra i quattro gruppi istologici non identifica, da solo, quali coppie differiscano e non consente di attribuire il risultato a una specifica alterazione morfologica.

Asadigandomani et al. hanno riportato un'associazione positiva tra grado di fibrosi del Müller e correzione dopo CMMR.[173] Lo studio comprendeva una popolazione più giovane, con eziologie differenti e una tecnica con dissezione aperta e fissazione al tarso. Il reperto riguarda inoltre la fibrosi, non l'atrofia. Costituisce pertanto un confronto pertinente per il possibile significato delle alterazioni tissutali, ma non una conferma del risultato osservato nei nostri quattro casi.

Nella nostra casistica non sono emerse associazioni statisticamente significative tra età e identificazione del Müller, atrofia o guadagno clinico. Questi risultati non escludono relazioni biologiche con l'invecchiamento, considerata la ridotta numerosità e la prevalenza di pazienti anziani. La

morfologia del tessuto asportato, inoltre, non descrive necessariamente quella del muscolo residuo e non rappresenta una misura diretta della sua funzione.

4.4.5 MRD1 basale ed entità della resezione

La correlazione inversa tra MRD1 preoperatoria e guadagno indica che le palpebre inizialmente più basse tendevano a mostrare un incremento maggiore. La relazione richiede tuttavia cautela, poiché il guadagno è calcolato sottraendo proprio il valore basale dalla MRD1 finale. L'accoppiamento matematico tra le due variabili può contribuire all'associazione osservata; il risultato non dimostra quindi, da solo, una maggiore responsività biologica delle ptosi più marcate. L'analisi della MRD1 finale con aggiustamento per il valore iniziale contribuisce a distinguere questi aspetti.

Non è stata rilevata un'associazione statisticamente significativa tra entità della resezione e guadagno; anche nel modello aggiustato per MRD1 basale e identificazione del Müller, il coefficiente della resezione era prossimo allo zero, con un intervallo di confidenza compatibile con effetti in entrambe le direzioni.

Rootman et al. hanno evidenziato, in una casistica più ampia, il ruolo del valore preoperatorio nella spiegazione della correzione, senza rilevare un contributo statisticamente significativo della lunghezza di resezione nel modello multivariato.[165] Nel nostro studio, tuttavia, le resezioni erano comprese tra 7 e 9 mm. La limitata variabilità e l'assenza di un confronto sperimentale tra diverse quantità di tessuto non consentono di concludere che l'entità della resezione sia irrilevante o che resezioni differenti producano risultati equivalenti.

4.4.6 Osservazioni nei casi dopo chirurgia del glaucoma

Entrambe le palpebre con ptosi insorta dopo chirurgia del glaucoma hanno raggiunto una MRD1 di 3 mm a un mese. Il dato documenta l'esito dei due casi

trattati, senza consentire generalizzazioni sul sottogruppo o dimostrare equivalenza rispetto alla ptosi involutiva.

Putthirangsiwong et al., in pazienti con precedente chirurgia filtrante, non rilevarono differenze statisticamente significative nella MRD1 finale e nella correzione rispetto ai controlli. Nella stessa serie furono tuttavia riportati tre fallimenti della bozza filtrante dopo CMMR.[204] La valutazione dell'altezza palpebrale deve dunque essere distinta da quella della funzione della chirurgia del glaucoma e delle complicanze oculari.

I nostri risultati non permettono di esprimere conclusioni sulla sicurezza della procedura in questo contesto, sulla funzione delle strutture operate per il glaucoma o sulla stabilità della correzione oltre il controllo a un mese.

4.5 LIMITI DELLO STUDIO

Il principale limite dello studio è la ridotta numerosità della casistica, costituita da 19 palpebre di 14 pazienti. Essa limita la precisione delle stime e la possibilità di analizzare separatamente i sottogruppi istologici. In particolare, i quattro campioni con atrofia, i due con lieve fibrosi e le due palpebre con ptosi dopo chirurgia del glaucoma non consentono conclusioni generalizzabili sulle rispettive categorie. Il numero di insuccessi, pari a due, non ha inoltre permesso di sviluppare un modello di regressione logistica sul successo chirurgico. Le analisi aggiustate riguardano pertanto la MRD1 finale e non la probabilità di raggiungere il criterio di successo.

Cinque pazienti sono stati sottoposti a intervento bilaterale, introducendo una dipendenza tra osservazioni dello stesso soggetto. Tale dipendenza è stata considerata nei modelli mediante errori standard robusti per cluster ed è stata svolta un'analisi di sensibilità su una sola palpebra per paziente. I test non aggiustati e gli intervalli di Wilson calcolati sulle 19 palpebre non incorporano invece direttamente questa dipendenza. Questi accorgimenti non eliminano tuttavia le limitazioni derivanti dal numero ridotto di pazienti; anche la precisione dell'inferenza basata sugli errori standard clusterizzati richiede cautela in presenza di pochi cluster.

Il disegno osservazionale non permette di stabilire rapporti causali tra reperti istologici e correzione clinica. L'aggiustamento per la MRD1 basale e per le ulteriori variabili incluse nei singoli modelli considera alcune differenze misurate, ma non esclude il contributo di fattori non rilevati. La stretta associazione tra infiltrato infiammatorio e mancata identificazione del Müller rende inoltre difficile separarne il significato. I diversi confronti e modelli devono essere interpretati nel loro insieme, con finalità esplorativa, evitando di attribuire a un singolo valore p un significato conclusivo.

La valutazione istologica riguarda il tessuto asportato e le sezioni esaminate. La mancata identificazione del Müller non dimostra la sua assenza nell'intero campione o nella palpebra, mentre la morfologia osservata non descrive necessariamente il tessuto residuo. Inoltre, la classificazione adottata non comprende una quantificazione sistematica della componente muscolare né misurazioni funzionali o biomeccaniche. Non è quindi possibile stabilire direttamente il contributo delle diverse strutture alla correzione o verificare le ipotesi relative all'accorciamento della lamella posteriore e all'inclusione del muscolo durante la resezione.

La selezione di pazienti con test alla fenilefrina positivo circoscrive l'applicabilità dei risultati a una popolazione con queste caratteristiche. Analogamente, la prevalenza di ptosi involutiva e il ristretto intervallo delle resezioni, comprese tra 7 e 9 mm, limitano l'estensione delle osservazioni ad altre eziologie e ad altre quantità di tessuto resecato. L'assenza di associazioni statisticamente significative con età o resezione non dimostra l'assenza di tali relazioni.

Infine, il follow-up a un mese consente di valutare la correzione iniziale, ma non la sua stabilità nel tempo, le recidive o gli esiti tardivi. La definizione di successo, basata sulla sola MRD1, non comprende una valutazione complessiva di simmetria, contorno palpebrale e soddisfazione del paziente. Le variabili analizzate non permettono inoltre una valutazione sistematica delle complicanze e della superficie oculare. I risultati devono pertanto essere riferiti all'esito clinico misurato e al periodo di osservazione disponibile.

4.6 CONCLUSIONI

Nella casistica studiata, comprendente 19 palpebre di 14 pazienti con test alla fenilefrina positivo, la CMMR è risultata efficace nella correzione della ptosi a un mese: la MRD1 mediana è aumentata da 0,50 a 3,00 mm e il successo chirurgico è stato raggiunto in 17 palpebre (89,5%). Un maggiore guadagno di MRD1 era associato a valori preoperatori più bassi; tale relazione deve essere interpretata considerando che il valore basale entra nel calcolo del guadagno.

Il successo è stato ottenuto anche in cinque delle sei palpebre senza Müller identificato nel campione. La sua presenza istologicamente documentata era associata a una MRD1 finale maggiore dopo aggiustamento per il valore preoperatorio, suggerendo una rilevanza della componente muscolare nell'esito della procedura, senza dimostrarne un ruolo causale. Nel complesso, questi risultati sono compatibili con il contributo di meccanismi ulteriori rispetto alla resezione muscolare, tra cui l'accorciamento della lamella posteriore, ma non consentono di stabilirne il peso relativo.

L'atrofia muscolare non ha precluso il successo chirurgico: tre delle quattro palpebre con questo reperto hanno raggiunto il criterio di successo, con un guadagno mediano di MRD1 di 4 mm nel sottogruppo. La correzione osservata indica che l'atrofia istologica è compatibile con un esito favorevole, pur considerando la ridotta numerosità e la MRD1 iniziale di -1 mm in tutti e quattro i casi.

L'infiltrato infiammatorio congiuntivale era strettamente associato alla mancata documentazione istologica della presenza del Müller. Questa osservazione suggerisce di approfondire il possibile ruolo delle condizioni congiuntivali nell'inclusione del muscolo durante la resezione, senza dimostrare un effetto dell'infiammazione sulla cattura tissutale o sulla precisione chirurgica.

Lo studio evidenzia quindi una relazione tra reperti istologici ed esito clinico precoce della CMMR. Casistiche più ampie, una valutazione istologica standardizzata e un follow-up prolungato saranno necessari per confermare

le associazioni osservate e chiarire il contributo delle diverse strutture alla correzione.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Ophthalmology. 2014-2015 Basic and Clinical Science Course, Section 7: Orbit, Eyelids, and Lacrimal System. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology; 2014. ISBN: 9781615255610.
2. Ahmad J, Mathes DW, Itani KM. Reconstruction of the eyelids after mohs surgery. *Semin Plast Surg.* 2008;22(4):306-318. doi:10.1055/s-0028-1095889. PMID: 20567706.
3. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):3-13. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.05.021. PMID: 24314373.
4. Galatoire O, Touitou V, Heran F, Amar N, Jacomet PV, Gheck L, et al. High-resolution magnetic resonance imaging of the upper eyelid: correlation with the position of the skin crease in the upper eyelid. *Orbit.* 2007;26(3):165-171. doi:10.1080/01676830701558091. PMID: 17891644.
5. Pandit S, Ahuja MS. Gross and microscopic study of insertion of levator palpebrae superioris and its anatomical correlation in superior palpebral crease formation and its clinical relevance. *Med J Armed Forces India.* 2015;71(4):330-336. doi:10.1016/j.mjafi.2015.07.006. PMID: 26663959.
6. Shinohara H, Kominami R, Yasutaka S, Taniguchi Y. The anatomy of the lacrimal portion of the orbicularis oculi muscle (tensor tarsi or Horner's muscle). *Okajimas Folia Anat Jpn.* 2001;77(6):225-232. doi:10.2535/ofaj1936.77.6_225. PMID: 11392011.
7. Ali MJ, Zetzsche M, Scholz M, Hahn D, Gaffling S, Heichel J, et al. New insights into the lacrimal pump. *Ocul Surf.* 2020;18(4):689-698. doi:10.1016/j.jtos.2020.07.013. PMID: 32730907.
8. Gioia VM, Linberg JV, McCormick SA. The anatomy of the lateral canthal tendon. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(4):529-532. doi:10.1001/archopht.1987.01060040099042. PMID: 3566607.
9. Lipham WJ, Tawfik HA, Dutton JJ. A histologic analysis and three-dimensional reconstruction of the muscle of Riolan. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2002;18(2):93-98. doi:10.1097/00002341-200203000-00002. PMID: 11897949.

10. Wulc AE, Dryden RM, Khatchaturian T. Where is the gray line?. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(8):1092-1098.
doi:10.1001/archopht.1987.01060080094035. PMID: 3632419.
11. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1938-1978. doi:10.1167/iovs.10-6997c. PMID: 21450915.
12. Lorenc ZP, Smith S, Nestor M, Nelson D, Moradi A. Understanding the functional anatomy of the frontalis and glabellar complex for optimal aesthetic botulinum toxin type A therapy. *Aesthetic Plast Surg*. 2013;37(5):975-983. doi:10.1007/s00266-013-0178-1. PMID: 23846022.
13. Brémond-Gignac DS, Deplus S, Cussenot O, Lassau JP. Anatomic study of the orbital septum (22.10.93). *Surg Radiol Anat*. 1994;16(1):121-124. doi:10.1007/BF01627937. PMID: 8047962.
14. Meyer DR, Linberg JV, Wobig JL, McCormick SA. Anatomy of the orbital septum and associated eyelid connective tissues. Implications for ptosis surgery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1991;7(2):104-113. doi:10.1097/00002341-199106000-00004. PMID: 1863562.
15. Kakizaki H, Selva D, Asamoto K, Nakano T, Leibovitch I. Orbital septum attachment sites on the levator aponeurosis in Asians and whites. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2010;26(4):265-268. doi:10.1097/IOP.0b013e3181be3097. PMID: 20523256.
16. Siegel R. Surgical anatomy of the upper eyelid fascia. *Ann Plast Surg*. 1984;13(4):263-273. doi:10.1097/00000637-198410000-00001. PMID: 6497274.
17. Gouigoux S, Vaidya A, Naito M, Takahashi Y, Kakizaki H. Microscopic Anatomy of Orbital Septum. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2025;41(2):221-224. doi:10.1097/IOP.0000000000002805. PMID: 39382560.
18. Hawes MJ, Dortzbach RK. The microscopic anatomy of the lower eyelid retractors. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(8):1313-1318. doi:10.1001/archopht.1982.01030040291018. PMID: 7103816.
19. Hwang K, Kim DJ, Hwang SH, Chung IH. The relationship of capsulopalpebral fascia with orbital septum of the lower eyelid: an anatomic study under magnification. *J Craniofac Surg*. 2006;17(6):1118-1120. doi:10.1097/01.scs.0000235113.38730.47. PMID: 17119415.

20. Teope JK, Kakizaki H, Takahashi Y, Naito M. Lacrimal Sac, Classified within the Orbital Tissue. *Semin Ophthalmol*. 2024;39(7):521-523. doi:10.1080/08820538.2024.2322440. PMID: 38409659.
21. Kakizaki H, Malhotra R, Selva D. Upper eyelid anatomy: an update. *Ann Plast Surg*. 2009;63(3):336-343. doi:10.1097/SAP.0b013e31818b42f7. PMID: 19602949.
22. Prantl L, Guice H, Diesch ST, Eigenberger A, Gottwald C, Jorge ACSRG, et al. Medial vs Central Upper Eyelid Fat: A Histological and Immunohistochemical Study of Structural and Vascular Features. *Aesthet Surg J Open Forum*. 2026;8:ojag149. doi:10.1093/asjof/ojag149. PMID: 42529778.
23. Jeon MS, Jung GY, Lee DL, Shin HK. Correction of Sunken Upper Eyelids by Anchoring the Central Fat Pad to the Medial Fat Pad during Upper Blepharoplasty. *Arch Plast Surg*. 2015;42(4):469-474. doi:10.5999/aps.2015.42.4.469. PMID: 26217568.
24. Persichetti P, Di Lella F, Delfino S, Scuderi N. Adipose compartments of the upper eyelid: anatomy applied to blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(1):373-380. doi:10.1097/01.PRS.0000097290.64125.C3. PMID: 14707662.
25. Sires BS, Saari JC, Garwin GG, Hurst JS, van Kuijk FJ. The color difference in orbital fat. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(6):868-871. doi:10.1001/archopht.119.6.868. PMID: 11405838.
26. Oh CS, Chung IH, Kim YS, Hwang K, Nam KI. Anatomic variations of the infraorbital fat compartment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(4):376-379. doi:10.1016/j.bjps.2005.11.001. PMID: 16756253.
27. Coban I, Derin O, Sirinturk S, Pinar Y, Govsa F. Anatomical Basis for the Lower Eyelid Rejuvenation. *Aesthetic Plast Surg*. 2023;47(3):1059-1066. doi:10.1007/s00266-023-03297-z. PMID: 36877228.
28. Ingallina F, Frank K, Mardini S, Gavril DL, Hernandez CA, Benslimane F, et al. Reevaluation of the Layered Anatomy of the Forehead: Introducing the Subfrontalis Fascia and the Retrofrontalis Fat Compartments. *Plast Reconstr Surg*. 2022;149(3):587-595. doi:10.1097/PRS.00000000000008826. PMID: 35006205.
29. Hwang SH, Hwang K, Jin S, Kim DJ. Location and nature of retro-orbicularis oculi fat and suborbicularis oculi fat. *J Craniofac Surg*. 2007;18(2):387-390. doi:10.1097/scs.0b013e31802e2a70. PMID: 17414290.

30. Rohrich RJ, Arbique GM, Wong C, Brown S, Pessa JE. The anatomy of suborbicularis fat: implications for periorbital rejuvenation. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(3):946-951. doi:10.1097/PRS.0b013e3181b17b76. PMID: 19730316.
31. Codère F, Tucker NA, Renaldi B. The anatomy of Whitnall ligament. *Ophthalmology*. 1995;102(12):2016-2019. doi:10.1016/s0161-6420(95)30761-0. PMID: 9098310.
32. Lukas JR, Priglinger S, Denk M, Mayr R. Two fibromuscular transverse ligaments related to the levator palpebrae superioris: Whitnall's ligament and an intermuscular transverse ligament. *Anat Rec*. 1996;246(3):415-422. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199611)246:3<415::AID-AR13>3.0.CO;2-R. PMID: 8915464.
33. Kakizaki H, Takahashi Y, Nakano T, Ikeda H, Selva D, Leibovitch I. Whitnall ligament anatomy revisited. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39(2):152-155. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02423.x. PMID: 21040310.
34. Kakizaki H, Zako M, Nakano T, Asamoto K, Iwaki M. The medial horn and capsulopalpebral fascia in the medial canthus are significant antagonists of the orbicularis oculi muscle for lacrimal drainage. *Ophthalmologica*. 2004;218(6):419-423. doi:10.1159/000080947. PMID: 15564762.
35. Anderson RL, Beard C. The levator aponeurosis. Attachments and their clinical significance. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(8):1437-1441. doi:10.1001/archopht.1977.04450080147019. PMID: 889520.
36. Kakizaki H, Madge SN, Selva D. Insertion of the levator aponeurosis and Müller's muscle on the tarsus: a cadaveric study in Caucasians. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(6):635-637. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02283.x. PMID: 20584021.
37. Marcet MM, Meyer DR, Greenwald MJ, Roth S, Selva D. Proximal tarsal attachments of the levator aponeurosis: implications for blepharoptosis repair. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1924-1929. doi:10.1016/j.opthta.2013.02.012. PMID: 23601804.
38. Hwang K, Shin YH, Kim DJ. Conjoint fascial sheath of the levator and superior rectus attached to the conjunctival fornix. *J Craniofac Surg*. 2008;19(1):241-245. doi:10.1097/scs.0b013e3181577b2e. PMID: 18216695.
39. Jones LT, Quickert MH, Wobig JL. The cure of ptosis by aponeurotic repair. *Arch Ophthalmol*. 1975;93(8):629-634. doi:10.1001/archopht.1975.01010020601008. PMID: 1156224.

40. Kakizaki H, Prabhakaran V, Pradeep T, Malhotra R, Selva D. Peripheral branching of levator superioris muscle and Müller muscle origin. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):800-803.e1. doi:10.1016/j.ajo.2009.06.013. PMID: 19674725.
41. Kakizaki H, Takahashi Y, Nakano T, Ikeda H, Selva D, Leibovitch I. Müller's muscle tendon: microscopic anatomy in Asians. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2011;27(2):122-124. doi:10.1097/IOP.0b013e3181eea7f3. PMID: 20924303.
42. Zhang M, Zhou R, Wu J, Chen L, Ren Z, Gao W. The Anatomic Features of Müller's Muscle: A Histology Study in Chinese. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021;9(2):e3437. doi:10.1097/GOX.0000000000003437. PMID: 33680681.
43. Esperidião-Antonio V, Conceição-Silva F, De-Ary-Pires B, Pires-Neto MA, de Ary-Pires R. The human superior tarsal muscle (Müller's muscle): a morphological classification with surgical correlations. *Anat Sci Int*. 2010;85(1):1-7. doi:10.1007/s12565-009-0043-0. PMID: 19373523.
44. Kakizaki H, Takahashi Y, Nakano T, Asamoto K, Ikeda H, Selva D, et al. Müller's muscle: a component of the peribulbar smooth muscle network. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2229-2232. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.018. PMID: 20591489.
45. Malhotra R, Mahadevan V, Leatherbarrow B, Barrett AW. The Post-Levator Aponeurosis Fat Pad. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015;31(4):313-317. doi:10.1097/IOP.0000000000000337. PMID: 25575269.
46. Takahashi Y, Nakano T, Ikeda H, Miyazaki H, Malhotra R, Kakizaki H. Post-Levator Aponeurosis Fat Pad. *J Craniofac Surg*. 2016;27(8):2171-2172. doi:10.1097/SCS.0000000000003088. PMID: 28005782.
47. Kakizaki H, Zako M, Nakano T, Asamoto K, Miyaishi O, Miyagawa T, et al. Fibrous connective tissue between Müller's muscle and the palpebral conjunctiva as a reinforcement structure and a natural barrier for the upper eyelid. *Okajimas Folia Anat Jpn*. 2005;82(3):79-82. doi:10.2535/ofaj.82.79. PMID: 16350419.
48. Vrcek I, Blumer R, Blandford A, Somogyi M, Durairaj V, Blaydon S, et al. Histologic Evaluation of Nonvisual Afferent Sensory Upper Eyelid Proprioception. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020;36(1):7-12. doi:10.1097/IOP.0000000000001424. PMID: 31743289.
49. Landau-Prat D, Mayer C, Gomel N, Arazi M, Zloto O, Dori A, et al. Müller's Muscle as a Sensory Proprioceptive Organ: Histological and Histochemical

Analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2023;64(5):18. doi:10.1167/iovs.64.5.18. PMID: 37212780.

50. Nam YS, Han SH, Shin SY. Detailed anatomy of the capsulopalpebral fascia. Clin Anat. 2012;25(6):709-713. doi:10.1002/ca.22013. PMID: 22139738.

51. Cho WK, Paik JS, Han SH, Yang SW. Microscopic characteristics of lower eyelid retractors in Koreans. Korean J Ophthalmol. 2011;25(5):344-348. doi:10.3341/kjo.2011.25.5.344. PMID: 21976943.

52. Park JM, Roh MS, Kim MH, Jeung WJ, Ryu WY, Kwon YH, et al. Microscopic characteristics of the inferior tarsal muscle and its surroundings in Korean. Int J Ophthalmol. 2013;6(2):126-130. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.02.03. PMID: 23638409.

53. Kakizaki H, Zhao J, Nakano T, Asamoto K, Zako M, Iwaki M, et al. The lower eyelid retractor consists of definite double layers. Ophthalmology. 2006;113(12):2346-2350. doi:10.1016/j.opthta.2006.06.017. PMID: 16996613.

54. Kakizaki H, Chan W, Madge SN, Malhotra R, Selva D. Lower eyelid retractors in Caucasians. Ophthalmology. 2009;116(7):1402-1404. doi:10.1016/j.opthta.2009.01.031. PMID: 19427700.

55. Milz S, Neufang J, Higashiyama I, Putz R, Benjamin M. An immunohistochemical study of the extracellular matrix of the tarsal plate in the upper eyelid in human beings. J Anat. 2005;206(1):37-45. doi:10.1111/j.0021-8782.2005.00363.x. PMID: 15679869.

56. Subramanian N. Reconstructions of eyelid defects. Indian J Plast Surg. 2011;44(1):5-13. doi:10.4103/0970-0358.81437. PMID: 21713158.

57. Kim YS, Hwang K. Shape and Height of Tarsal Plates. J Craniofac Surg. 2016;27(2):496-497. doi:10.1097/SCS.0000000000002369. PMID: 26845094.

58. Robinson TJ, Stranc MF. The anatomy of the medial canthal ligament. Br J Plast Surg. 1970;23(1):1-7. doi:10.1016/s0007-1226(70)80002-9. PMID: 5413491.

59. Anderson RL. Medial canthal tendon branches out. Arch Ophthalmol. 1977;95(11):2051-2052. doi:10.1001/archopht.1977.04450110145019. PMID: 921584.

60. Kakizaki H, Takahashi Y, Nakano T, Selva D, Leibovitch I. The posterior limb in the medial canthal tendon in asians: does it exist?. Am J Ophthalmol. 2010;150(5):741-743.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.05.038. PMID: 20719297.

61. Poh E, Kakizaki H, Selva D, Leibovitch I. Anatomy of medial canthal tendon in Caucasians. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(2):170-173. doi:10.1111/j.1442-9071.2011.02657.x. PMID: 21794047.
62. Rosenstein T, Talebzadeh N, Pogrel MA. Anatomy of the lateral canthal tendon. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89(1):24-28. doi:10.1016/s1079-2104(00)80009-8. PMID: 10630937.
63. Beden U, Yalaz M, Güngör I, Süllü Y, Erkan D. Lateral canthal dynamics, correlation with periorbital anthropometric measurements, and effect of age and sleep preference side on eyelid metrics and lateral canthal tendon. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(2):143-150. doi:10.1177/112067210701700201. PMID: 17415685.
64. Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. 5th ed. London: Elsevier; 2022. ISBN: 9780323672405.
65. Wolkow N, Freitag SK. Transconjunctival and Transcaruncular Approaches to the Orbit. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2020;81(4):422-434. doi:10.1055/s-0040-1713849. PMID: 33072482.
66. Jutley G, Carpenter D, Hau S, Booth D, Jasim HA, Tay E, et al. Upper and lower conjunctival fornix depth in healthy white caucasian eyes: a method of objective assessment. *Eye (Lond)*. 2016;30(10):1351-1358. doi:10.1038/eye.2016.128. PMID: 27391932.
67. Khan IJ, Ghauri AJ, Hodson J, Edmunds MR, Cottrell P, Evans S, et al. Defining the limits of normal conjunctival fornix anatomy in a healthy South Asian population. *Ophthalmology*. 2014;121(2):492-497. doi:10.1016/j.optha.2013.09.033. PMID: 24314841.
68. Zhu WQ, Xu JJ, Sun XH, Zheng TY, Le QH. [Normal human bulbar conjunctiva on confocal microscopy in vivo]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2009;45(4):344-349. Chinese. PMID: 19575968.
69. Hori Y. Secreted Mucins on the Ocular Surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(14):DES151-DES156. doi:10.1167/iovs.17-23623. PMID: 30481820.
70. Steuhl KP, Sitz U, Knorr M, Thanos S, Thiel HJ. Altersabhängige Verteilung von Langerhans-Zellen innerhalb humanem Konjunktivaepithel. *Ophthalmologe*. 1995;92(1):21-25. German. PMID: 7719069.
71. Jakobiec FA. Conjunctival Primary Acquired Melanosis: Is It Time for a New Terminology?. *Am J Ophthalmol*. 2016;162:3-19.e1. doi:10.1016/j.ajo.2015.11.003. PMID: 26556007.

72. Hingorani M, Metz D, Lightman SL. Characterisation of the normal conjunctival leukocyte population. *Exp Eye Res.* 1997;64(6):905-912. doi:10.1006/exer.1996.0280. PMID: 9301471.
73. Kakizaki H, Zako M, Nakano T, Asamoto K, Miyaishi O, Miyagawa T, et al. Re; fibrous connective tissue between Müller's muscle and the palpebral conjunctiva as a reinforcement structure and a natural barrier for the upper eyelid. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 2006;83(1):33-34. doi:10.2535/ofaj.83.33. PMID: 16862749.
74. Conrady CD, Joos ZP, Patel BC. Review: The Lacrimal Gland and Its Role in Dry Eye. *J Ophthalmol.* 2016;2016:7542929. doi:10.1155/2016/7542929. PMID: 27042343.
75. Actis AG, Actis G, Fea A, De Sanctis U, Rolle T, Grignolo FM. Surgical anatomy of the orbital region, local anesthesia and general considerations. *Minerva Chir.* 2013;68(6 Suppl 1):1-9. PMID: 24172759.
76. Knop E, Knop N, Zhivov A, Kraak R, Korb DR, Blackie C, et al. The lid wiper and muco-cutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study. *J Anat.* 2011;218(4):449-461. doi:10.1111/j.1469-7580.2011.01355.x. PMID: 21413985.
77. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):438-510. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.011. PMID: 28736340.
78. Kakizaki H, Takahashi Y, Iwaki M, Nakano T, Asamoto K, Ikeda H, et al. Punctal and canalicular anatomy: implications for canalicular occlusion in severe dry eye. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2):229-237.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.07.010. PMID: 21982102.
79. Tucker SM, Linberg JV. Vascular anatomy of the eyelids. *Ophthalmology.* 1994;101(6):1118-1121. doi:10.1016/s0161-6420(94)31212-7. PMID: 8008353.
80. Erdogmus S, Govsa F. The arterial anatomy of the eyelid: importance for reconstructive and aesthetic surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(3):241-245. doi:10.1016/j.bjps.2006.01.056. PMID: 17293279.
81. Edizer M, Beden U, Icten N. Morphological parameters of the periorbital arterial arcades and potential clinical significance based on anatomical identification. *J Craniofac Surg.* 2009;20(1):209-214. doi:10.1097/SCS.0b013e318191cf9f. PMID: 19165029.

82. Lee EJ, Hwang K, Huan F, Han SH. Location of the vascular arcade superficial and deep to the Muller muscle related to blepharoptosis surgery. *J Craniofac Surg.* 2012;23(6):1864-1865. doi:10.1097/SCS.0b013e31826bf20b. PMID: 23172427.
83. Cheung N, McNab AA. Venous anatomy of the orbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(3):988-995. doi:10.1167/iovs.02-0865. PMID: 12601019.
84. Shoukath S, Taylor GI, Mendelson BC, Corlett RJ, Shayan R, Tourani SS, et al. The Lymphatic Anatomy of the Lower Eyelid and Conjunctiva and Correlation with Postoperative Chemosis and Edema. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(3):628e-637e. doi:10.1097/PRS.0000000000003094. PMID: 28234825.
85. Nijhawan N, Marriott C, Harvey JT. Lymphatic drainage patterns of the human eyelid: assessed by lymphoscintigraphy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2010;26(4):281-285. doi:10.1097/IOP.0b013e3181c32e57. PMID: 20551850.
86. Higashino T, Okazaki M, Mori H, Yamaguchi K, Akita K. Microanatomy of Sensory Nerves in the Upper Eyelid: A Cadaveric Anatomical Study. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(2):345-353. doi:10.1097/PRS.0000000000004554. PMID: 29787516.
87. Hwang K, Nam YS, Choi HG, Han SH, Hwang SH. Cutaneous innervation of lower eyelid. *J Craniofac Surg.* 2008;19(6):1675-1677. doi:10.1097/SCS.0b013e31818c0495. PMID: 19098579.
88. Hwang K. Surgical anatomy of the lower eyelid relating to lower blepharoplasty. *Anat Cell Biol.* 2010;43(1):15-24. doi:10.5115/acb.2010.43.1.15. PMID: 21190001.
89. Thakker MM, Huang J, Possin DE, Ahmadi AJ, Mudumbai R, Orcutt JC, et al. Human orbital sympathetic nerve pathways. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2008;24(5):360-366. doi:10.1097/IOP.0b013e3181837a11. PMID: 18806655.
90. Meyer DR, Stern JH, Jarvis JM, Lininger LL. Evaluating the visual field effects of blepharoptosis using automated static perimetry. *Ophthalmology.* 1993;100(5):651-659. doi:10.1016/s0161-6420(93)31593-9. PMID: 8493006.
91. Battu VK, Meyer DR, Wobig JL. Improvement in subjective visual function and quality of life outcome measures after blepharoptosis surgery. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(6):677-686. doi:10.1016/s0002-9394(14)70634-8. PMID: 8644811.

92. Federici TJ, Meyer DR, Lininger LL. Correlation of the vision-related functional impairment associated with blepharoptosis and the impact of blepharoptosis surgery. *Ophthalmology*. 1999;106(9):1705-1712. doi:10.1016/S0161-6420(99)90354-8. PMID: 10485538.
93. Frueh BR. The mechanistic classification of ptosis. *Ophthalmology*. 1980;87(10):1019-1021. doi:10.1016/s0161-6420(80)35135-x. PMID: 7017524.
94. Latting MW, Huggins AB, Marx DP, Giacometti JN. Clinical Evaluation of Blepharoptosis: Distinguishing Age-Related Ptosis from Masquerade Conditions. *Semin Plast Surg*. 2017;31(1):5-16. doi:10.1055/s-0037-1598188. PMID: 28255284.
95. Jacobs SM, Tying AJ, Amadi AJ. Traumatic Ptosis: Evaluation of Etiology, Management and Prognosis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018;13(4):447-452. doi:10.4103/jovr.jovr_148_17. PMID: 30479715.
96. 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 (Lond)*. 2017;31(6):940-946. doi:10.1038/eye.2017.43. PMID: 28338663.
97. De Biasio F, Miotti G, Zingaretti N, Castriotta L, Parodi PC. Study on the Aging Dynamics of the Periorbital Region: From Observation to Knowledge of Physiopathology. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019;35(4):333-341. doi:10.1097/IOP.0000000000001247. PMID: 30320720.
98. Sridharan GV, Tallis RC, Leatherbarrow B, Forman WM. A community survey of ptosis of the eyelid and pupil size of elderly people. *Age Ageing*. 1995;24(1):21-24. doi:10.1093/ageing/24.1.21. PMID: 7762457.
99. Cohen LM, Campbell BC, Esfandiari M, Goldberg RA, Rootman DB. Ophthalmic Surgeries and Systemic Medical Conditions Associated With the Development of Involutional Ptosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021;37(2):133-137. doi:10.1097/IOP.0000000000001707. PMID: 32427726.
100. Wang Y, Lou L, Liu Z, Ye J. Incidence and risk of ptosis following ocular surgery: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(2):397-404. doi:10.1007/s00417-018-4130-6. PMID: 30203103.
101. Mehat MS, Sood V, Madge S. Blepharoptosis following anterior segment surgery: a new theory for an old problem. *Orbit*. 2012;31(4):274-278. doi:10.3109/01676830.2012.681750. PMID: 22642903.

102. Kilian R, Taloni A, De Ruvo V, Spena R, Busin M, Bovone C. Blepharoptosis after Modern Phacoemulsification Cataract Surgery: Incidence, Risk Factors and Underlying Mechanisms. *J Cataract Refract Surg*. 2026-06-16 [Epub ahead of print]. doi:10.1097/j.jcrs.0000000000001997. PMID: 42308166.
103. Malkoç Şen E, Serbest Ceylanoğlu K. Factors Affecting the Incidence of Ptois after Trabeculectomy. *Turk J Ophthalmol*. 2023;53(2):85-90. doi:10.4274/tjo.galenos.2022.58812. PMID: 37089010.
104. Naruo-Tsuchisaka A, Maruyama K, Arimoto G, Goto H. Incidence of Postoperative Ptosis Following Trabeculectomy With Mitomycin C. *J Glaucoma*. 2015;24(6):417-420. doi:10.1097/IJG.000000000000174. PMID: 25318575.
105. Hwang K, Kim JH. The Risk of Blepharoptosis in Contact Lens Wearers. *J Craniofac Surg*. 2015;26(5):e373-e374. doi:10.1097/SCS.0000000000001876. PMID: 26102541.
106. Kersten RC, de Conciliis C, Kulwin DR. Acquired ptosis in the young and middle-aged adult population. *Ophthalmology*. 1995;102(6):924-928. doi:10.1016/s0161-6420(95)30933-5. PMID: 7777300.
107. Fujiwara T, Matsuo K, Kondoh S, Yuzuriha S. Etiology and pathogenesis of aponeurotic blepharoptosis. *Ann Plast Surg*. 2001;46(1):29-35. doi:10.1097/00000637-200101000-00006. PMID: 11192030.
108. Dortzbach RK, Sutula FC. Involutional blepharoptosis. A histopathological study. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(11):2045-2049. doi:10.1001/archopht.1980.01020040897022. PMID: 7436841.
109. Sutula FC. Histological changes in congenital and acquired blepharoptosis. *Eye (Lond)*. 1988;2(Pt 2):179-184. doi:10.1038/eye.1988.32. PMID: 3197871.
110. Martin JJ Jr, Tenzel RR. Acquired ptosis: dehiscences and disinsertions. Are they real or iatrogenic?. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1992;8(2):130-133. PMID: 1520655.
111. Shore JW, McCord CD Jr. Anatomic changes in involutional blepharoptosis. *Am J Ophthalmol*. 1984;98(1):21-27. doi:10.1016/0002-9394(84)90183-1. PMID: 6742077.
112. Zhang L, Li B, Li L, Li Y, Zhang Y, Li DM. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2018;54(9):671-677. Chinese. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.09.007. PMID: 30220182.

113. Watanabe A, Araki B, Noso K, Kakizaki H, Kinoshita S. Histopathology of blepharoptosis induced by prolonged hard contact lens wear. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(6):1092-1096. doi:10.1016/j.ajo.2006.01.032. PMID: 16765678.
114. Cahill KV, Buerger GF Jr, Johnson BL. Ptosis associated with fatty infiltration of Müller's muscle and levator muscle. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1986;2(4):213-217. doi:10.1097/00002341-198601070-00008. PMID: 3154566.
115. Kataev MG, Dzagurova ZR, Zakharova MA, Shakhmatova AV, Biryukova YE, Nechesnyuk SY. Zhirovaia distrofiia verkhnei tarzal'noi myshtsy kak étiologicheskii faktor priobretennogo ptoza verkhnego veka. *Vestn Oftalmol.* 2019;135(2):48-54. Russian. doi:10.17116/oftalma201913502148. PMID: 31215534.
116. Kase S, Noda M, Yoshikawa H, Yamamoto T, Ishijima K, Ishida S. Oxidative stress in the levator aponeurosis in Asian involutional blepharoptosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2014;30(4):290-294. doi:10.1097/IOP.0000000000000090. PMID: 24833446.
117. Müller-Höcker J, Schneiderbanger K, Stefani FH, Kadenbach B. Progressive loss of cytochrome c oxidase in the human extraocular muscles in ageing--a cytochemical-immunohistochemical study. *Mutat Res.* 1992;275(3-6):115-124. doi:10.1016/0921-8734(92)90016-i. PMID: 1383754.
118. Ahmadi AJ, Saari JC, Mozaffarian D, Garwin GG, Tarbet KJ, Orcutt JC, et al. Decreased carotenoid content in preaponeurotic orbital fat of patients with involutional ptosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2005;21(1):46-51. doi:10.1097/01.iop.0000151275.88977.84. PMID: 15677952.
119. Yuksel N, Tarim B, Orhun HS, Tefon Aribas AB. Histopathological Characteristics of the Levator Muscle in Congenital and Acquired Ptosis With Varying Levator Function. *J Craniofac Surg.* 2026-07-27 [Epub ahead of print]. doi:10.1097/SCS.00000000000013180. PMID: 42507352.
120. Moesen I, van den Bosch W, Wubbels R, Paridaens D. Is dry eye associated with acquired aponeurogenic blepharoptosis?. *Orbit.* 2014;33(3):173-177. doi:10.3109/01676830.2014.881889. PMID: 24660884.
121. Skibell BC, Harvey JH, Oestreicher JH, Howarth D, Gibbs A, Wegrynowski T, et al. Adrenergic receptors in the ptotic human eyelid: correlation with phenylephrine testing and surgical success in ptosis repair. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2007;23(5):367-371. doi:10.1097/IOP.0b013e3181462a2e. PMID: 17881986.

122. Zhou JW, Kalaw FGP, Saseendrakumar BR, Baxter SL, Liu CY, Korn BS, et al. Use of electronic health records to examine margin-to-reflex distance in patients without eyelid conditions affecting position. *Int Ophthalmol*. 2026;46(1):258. doi:10.1007/s10792-026-04124-5. PMID: 42262631.
123. Ong CT, Kalantzis G, Yap JF, Chang B. Standardized Photographic Views in Oculoplastic Surgery: How to Capture Quality Images Outside a Photographic Studio. *Cureus*. 2016;8(4):e569. doi:10.7759/cureus.569. PMID: 27186451.
124. Mukherjee B, Nair AG. Principles and practice of external digital photography in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(2):119-125. doi:10.4103/0301-4738.94053. PMID: 22446907.
125. Cetinkaya A, Kersten RC. Surgical outcomes in patients with bilateral ptosis and Hering's dependence. *Ophthalmology*. 2012;119(2):376-381. doi:10.1016/j.ophtha.2011.07.008. PMID: 21978590.
126. Proudman W, Kleinig O, Lam L, Collins L, Bagster M, Gupta A, et al. The Icepack Test in the Diagnosis of Myasthenia Gravis with Ocular Features: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy, Technique, and Economic Utility. *Semin Ophthalmol*. 2023;38(7):679-685. doi:10.1080/08820538.2023.2194984. PMID: 36967601.
127. Bremner F. Apraclonidine Is Better Than Cocaine for Detection of Horner Syndrome. *Front Neurol*. 2019;10:55. doi:10.3389/fneur.2019.00055. PMID: 30804875.
128. Grob SR, Tao JP, Aakalu VK, Foster JA, Dagi Glass LR, McCulley TJ, et al. Pharmacologic Agents Used in the Assessment or Correction of Blepharoptosis: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2025;132(6):718-730. doi:10.1016/j.ophtha.2025.01.018. PMID: 40172501.
129. Glatt HJ, Fett DR, Putterman AM. Comparison of 2.5% and 10% phenylephrine in the elevation of upper eyelids with ptosis. *Ophthalmic Surg*. 1990;21(3):173-176. doi:10.3928/1542-8877-19900301-11. PMID: 2348960.
130. Stavert B, McGuinness MB, Harper CA, Guymer RH, Finger RP. Cardiovascular Adverse Effects of Phenylephrine Eyedrops: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(6):647-652. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.0325. PMID: 25789577.
131. Barsegian A, Botwinick A, Reddy HS. The Phenylephrine Test Revisited. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34(2):151-154. doi:10.1097/IOP.0000000000000903. PMID: 28353471.

132. Gedar Totuk OM, Altinel MG, Kanra AY, Aykan U. Clinical value of phenylephrine testing in the upper and lower eyelids of patients with aponeurotic and congenital eyelid ptosis. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(9):1444-1452. doi:10.18240/ijo.2022.09.06. PMID: 36124198.
133. Slonim CB, Foster S, Jaros M, Kannarr SR, Korenfeld MS, Smyth-Medina R, et al. Association of Oxymetazoline Hydrochloride, 0.1%, Solution Administration With Visual Field in Acquired Ptosis: A Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(11):1168-1175. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.3812. PMID: 33001144.
134. Bacharach J, Wirta DL, Smyth-Medina R, Korenfeld MS, Kannarr SR, Foster S, et al. Rapid and Sustained Eyelid Elevation in Acquired Blepharoptosis with Oxymetazoline 0.1%: Randomized Phase 3 Trial Results. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:2743-2751. doi:10.2147/OPHTH.S306155. PMID: 34211263.
135. Ishikawa H, Oka K, Inoue H. Six-month efficacy and safety of oxymetazoline hydrochloride 0.1% in Japanese patients with acquired blepharoptosis: a phase 3 study. *Jpn J Ophthalmol.* 2026;70(4):820-829. doi:10.1007/s10384-026-01340-5. PMID: 41961227.
136. Wirta DL, Korenfeld MS, Foster S, Smyth-Medina R, Bacharach J, Kannarr SR, et al. Safety of Once-Daily Oxymetazoline HCl Ophthalmic Solution, 0.1% in Patients with Acquired Blepharoptosis: Results from Four Randomized, Double-Masked Clinical Trials. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:4035-4048. doi:10.2147/OPHTH.S322326. PMID: 34675472.
137. 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.* 2011;118(12):2510-2517. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.029. PMID: 22019388.
138. Cohen LM, Rootman DB. Blepharoptosis Repair: External Versus Posterior Approach Surgery: Why I Select One over the Other. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2021;29(2):195-208. doi:10.1016/j.fsc.2021.01.002. PMID: 33906756.
139. Fasanella RM, Servat J. Levator resection for minimal ptosis: another simplified operation. *Arch Ophthalmol.* 1961;65(4):493-496. doi:10.1001/archopht.1961.01840020495005. PMID: 13698293.
140. Putterman AM. A clamp for strengthening Müller's muscle in the treatment of ptosis. Modification, theory, and clamp for the Fasanella-Servat

- ptosis operation. *Arch Ophthalmol*. 1972;87(6):665-667.
doi:10.1001/archopht.1972.01000020667010. PMID: 5032737.
141. Putterman AM, Urist MJ. Müller muscle-conjunctiva resection. Technique for treatment of blepharoptosis. *Arch Ophthalmol*. 1975;93(8):619-623. doi:10.1001/archopht.1975.01010020595007. PMID: 1156223.
142. Putterman AM, Urist MJ. Müller's muscle-conjunctival resection ptosis procedure. *Ophthalmic Surg*. 1978;9(3):27-32. PMID: 400835.
143. Akella SS, Srivatsan S, Kravets S, Setabutr P. Predictability of the Phenylephrine Test in Congenital Ptosis: Ten Years of Experience. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2023;39(5):465-469.
doi:10.1097/IOP.0000000000002365. PMID: 36893062.
144. Sweeney AR, Dermarkarian CR, Williams KJ, Allen RC, Yen MT. Outcomes After Müller Muscle Conjunctival Resection Versus External Levator Advancement in Severe Involutional Blepharoptosis. *Am J Ophthalmol*. 2020;217:182-188. doi:10.1016/j.ajo.2020.04.039. PMID: 32387434.
145. Ben Simon GJ, Lee S, Schwarcz RM, McCann JD, Goldberg RA. Muller's muscle-conjunctival resection for correction of upper eyelid ptosis: relationship between phenylephrine testing and the amount of tissue resected with final eyelid position. *Arch Facial Plast Surg*. 2007;9(6):413-417.
doi:10.1001/archfaci.9.6.413. PMID: 18025352.
146. Georgescu D, Epstein G, Fountain T, Migliori M, Mannor G, Weinberg D. Müller muscle conjunctival resection for blepharoptosis in patients with poor to fair levator function. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40(6):597-599. doi:10.3928/15428877-20091030-12. PMID: 19928728.
147. Moore GH, Rootman DB, Karlin J, Goldberg RA. Mueller's Muscle Conjunctival Resection With Skin-Only Blepharoplasty: Effects on Eyelid and Eyebrow Position. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015;31(4):290-292.
doi:10.1097/IOP.0000000000000312. PMID: 25299741.
148. Leung VC, Dupuis JE, Ashraf DC, Idowu OO, Massicotte E, Vagefi MR, et al. Müller Muscle Conjunctival Resection: A Multicentered Prospective Analysis of Surgical Success. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2023;39(3):226-231. doi:10.1097/IOP.0000000000002292. PMID: 36356179.
149. Baldwin HC, Bhagey J, Khooshabeh R. Open sky Müller muscle-conjunctival resection in phenylephrine test-negative blepharoptosis

- patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2005;21(4):276-280. doi:10.1097/01.iop.0000167789.39570.3e. PMID: 16052140.
150. Wee SW, Lee JK. Clinical outcomes of conjunctiva-Müller muscle resection: association with phenylephrine test-negative blepharoptosis and dry eye syndrome. *J Craniofac Surg*. 2014;25(3):898-901. doi:10.1097/SCS.0000000000000559. PMID: 24670280.
151. Saffari PS, Dallalzadeh LO, Kikkawa DO, Korn BS, Ramesh S, Shinder R, et al. The Utility of Preoperative Phenylephrine Testing in Müller Muscle Conjunctival Resection Surgery for Involutional Ptosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2025;41(1):90-93. doi:10.1097/IOP.0000000000002746. PMID: 39752473.
152. Lussier C, Leung VC, El-Khazen Dupuis J, Ashraf DC, Idowu OO, Massicotte E, et al. Prevalence and Predictors of Hering's Response in Müller's Muscle-conjunctival Resection. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2023;39(3):237-242. doi:10.1097/IOP.0000000000002297. PMID: 36700873.
153. Sajja K, Putterman AM. Müller's Muscle Conjunctival Resection Ptosis Repair in the Aesthetic Patient. *Saudi J Ophthalmol*. 2011;25(1):51-60. doi:10.1016/j.sjopt.2010.10.011. PMID: 23960902.
154. Karabulut GO, Fazil K, Sonmez O, Gunaydin ZK, Cabuk KS, Pasaoglu I, et al. An Alternative Algorithm for Müller Muscle Conjunctival Resection Surgery for Blepharoptosis Management. *Beyoglu Eye J*. 2019;4(3):172-178. doi:10.14744/bej.2019.46220. PMID: 35187455.
155. Weinstein GS, Buerger GF Jr. Modification of the Müller's muscle-conjunctival resection operation for blepharoptosis. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(5):647-651. doi:10.1016/s0002-9394(14)77383-0. PMID: 7081363.
156. Putterman AM, Fett DR. Müller's muscle in the treatment of upper eyelid ptosis: a ten-year study. *Ophthalmic Surg*. 1986;17(6):354-360. doi:10.3928/1542-8877-19860601-08. PMID: 3737107.
157. Fatani DR, Kamal YF, AlSulaiman HM. Müller muscle-Conjunctival Resection (MMCR) Surgery: A Comprehensive Literature Review. *Eur J Ophthalmol*. 2025;35(1):77-87. doi:10.1177/11206721241249505. PMID: 38659353.
158. Lake S, Mohammad-Ali FH, Khooshabeh R. Open sky Müller's muscle-conjunctiva resection for ptosis surgery. *Eye (Lond)*. 2003;17(9):1008-1012. doi:10.1038/sj.eye.6700623. PMID: 14704750.

159. Perry JD, Kadakia A, Foster JA. A new algorithm for ptosis repair using conjunctival Müllerectomy with or without tarsectomy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2002;18(6):426-429. doi:10.1097/00002341-200211000-00007. PMID: 12439055.
160. Khooshabeh R, Baldwin HC. Isolated Muller's muscle resection for the correction of blepharoptosis. *Eye (Lond).* 2008;22(2):267-272. doi:10.1038/sj.eye.6702605. PMID: 17159976.
161. Vrcek I, Hogan RN, Rossen J, Mancini R. Conjunctiva-Sparing Posterior Ptos Surgery: A Novel Approach. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016;32(5):366-370. doi:10.1097/IOP.0000000000000549. PMID: 26359701.
162. Gildener-Leapman JR, Sheps I, Stein R, Benyamini O, Milstein A, Hartstein ME. The Sutureless Mullerectomy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2019;35(3):290-293. doi:10.1097/IOP.0000000000001331. PMID: 30844915.
163. Dresner SC. Further modifications of the Müller's muscle-conjunctival resection procedure for blepharoptosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1991;7(2):114-122. doi:10.1097/00002341-199106000-00005. PMID: 1863563.
164. Patel RM, Chuang AZ, Sartori J, Aakalu VK, Putterman AM, Setabutr P. The significance of minimal adjustments in the Muller's muscle and conjunctiva resection procedure to achieve the phenylephrine result. *Orbit.* 2015;34(2):79-83. doi:10.3109/01676830.2014.999287. PMID: 25804407.
165. 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.* 2015;34(2):92-98. doi:10.3109/01676830.2014.999096. PMID: 25804327.
166. Rootman DB, Sinha KR, Goldberg RA. Change in Eyelid Position Following Muller's Muscle Conjunctival Resection With a Standard Versus Variable Resection Length. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018;34(4):355-360. doi:10.1097/IOP.0000000000000997. PMID: 28914711.
167. 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.* 2021;21(1):83. doi:10.1186/s12886-021-01849-y. PMID: 33579223.
168. Roelofs KA, Margines JB, Chen T, Goodyear K, Goldberg RA, Rootman DB. Optimizing Management of Asymmetric Ptosis: A Comparison of Three Posterior Approach Resection Algorithms. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2023;39(1):72-75. doi:10.1097/IOP.0000000000002246. PMID: 36095846.

169. Marcet MM, Setabutr P, Lemke BN, Collins ME, Fleming JC, Wesley RE, et al. Surgical microanatomy of the müller muscle-conjunctival resection ptosis procedure. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2010;26(5):360-364. doi:10.1097/IOP.0b013e3181cb79a2. PMID: 20622700.
170. Morris CL, Morris WR, Fleming JC. A histological analysis of the Müllerectomy: redefining its mechanism in ptosis repair. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(6):2333-2341. doi:10.1097/PRS.0b013e318213a0cc. PMID: 21617467.
171. Ali M, Shah D, Pasha Z, Jassim SH, Jassim Jaboori A, Setabutr P, et al. Evaluation of Accessory Lacrimal Gland in Muller's Muscle Conjunctival Resection Specimens for Precursor Cell Markers and Biological Markers of Dry Eye Disease. *Curr Eye Res*. 2017;42(4):491-497. doi:10.1080/02713683.2016.1214966. PMID: 27612554.
172. Maheshwari R, Maheshwari S. Muller's muscle resection for ptosis and relationship with levator and Muller's muscle function. *Orbit*. 2011;30(3):150-153. doi:10.3109/01676831003666447. PMID: 21574798.
173. Asadigandomani H, Rajabi MT, Mohsenzadeh Kermani N, Nozarian Z, Ghaedamini M, Rafizadeh SM. Muller's muscle fibrosis is a possible predictive factor in the outcome of Muller's muscle-conjunctival resection. *BMC Ophthalmol*. 2025;25(1):284. doi:10.1186/s12886-025-04115-7. PMID: 40350447.
174. Zauberman NA, Koval T, Kinori M, Matani A, Rosner M, Ben-Simon GJ. Müller's muscle-conjunctival resection for upper eyelid ptosis: correlation between amount of resected tissue and outcome. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(4):408-411. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302541. PMID: 23298887.
175. Beaulieu R, McDonnell E, Scofield-Kaplan SM, Evers BM, Hogan RN, Mancini R. Conjunctival changes following Muller's muscle conjunctival resection. *Int Ophthalmol*. 2022;42(6):1689-1695. doi:10.1007/s10792-021-02163-8. PMID: 35094223.
176. Mercandetti M, Putterman AM, Cohen ME, Mirante JP, Cohen AJ. Internal levator advancement by Müller's muscle-conjunctival resection: technique and review. *Arch Facial Plast Surg*. 2001;3(2):104-110. doi:10.1001/archfaci.3.2.104. PMID: 11368662.
177. Danesh J, Ugradar S, Goldberg R, Joshi N, Rootman DB. Significance of Early Postoperative Eyelid Position on Late Postoperative Result in Mueller's Muscle Conjunctival Resection and External Levator Advancement Surgery.

- Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2018;34(5):432-435.
doi:10.1097/IOP.0000000000001039. PMID: 29319641.
178. Dan J, Sinha KR, Rootman DB. Predictors of Success Following Müller's Muscle-Conjunctival Resection. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34(5):483-486. doi:10.1097/IOP.0000000000001065. PMID: 29334540.
179. Pornpanich K, Shanokprasith S, Jaru-Ampornpan P, Eiamsamarng A. Comparison of clinical outcomes of conjunctivo-mullerectomy for varying degrees of ptosis. *Sci Rep*. 2023;13(1):19131. doi:10.1038/s41598-023-46419-y. PMID: 37926725.
180. Celiker P, Wang D, Deng W, Shinder R. Single Central Suture Mueller Muscle Conjunctival Resection Without Phenylephrine Test: 6-Year Experience. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2025;41(6):708-712. doi:10.1097/IOP.0000000000002957. PMID: 40326565.
181. Ulas MG, Koser E, Efe AC, Karademir FP, Ozcelik SS, Diri İ, et al. Predictive value of a phenylephrine-guided resection algorithm in optimizing eyelid symmetry following bilateral Müller Muscle-Conjunctival Resection. *Int Ophthalmol*. 2026;46(1):120. doi:10.1007/s10792-026-03995-y. PMID: 41701404.
182. Lussier C, El-Khazen Dupuis J, Leung VC, Ashraf DC, Idowu OO, Massicotte E, et al. Müller Muscle Conjunctival Resection: A Prospective Multicenter Comparison of Eyelid Height at the Immediate, 1-Week, and 3-Month Postoperative Time Points. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2025;41(2):174-178. doi:10.1097/IOP.0000000000002768. PMID: 39197179.
183. Liu MT, Totonchi A, Katira K, Daggett J, Guyuron B. Outcomes of mild to moderate upper eyelid ptosis correction using Müller's muscle-conjunctival resection. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(6):799e-809e. doi:10.1097/PRS.0b013e31826d9cb0. PMID: 23190831.
184. Sweeney AR, Dermarkarian CR, Williams KJ, Allen RC, Yen MT. Recurrence following ptosis repair surgery: a multivariate analysis of risk factors. *Orbit*. 2025;44(2):154-162. doi:10.1080/01676830.2024.2396373. PMID: 39222381.
185. Saonanon P, Sithanon S. External Levator Advancement versus Müller Muscle-Conjunctival Resection for Aponeurotic Blepharoptosis: A Randomized Clinical Trial. *Plast Reconstr Surg*. 2018;141(2):213e-219e. doi:10.1097/PRS.0000000000004063. PMID: 29369985.
186. 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*. 2023;43(7):2563-2573. doi:10.1007/s10792-023-02633-1. PMID: 36692699.
187. David D, Ben Simon G, Rosner M, Priel A, Sagiv O, Landau Prat D, et al. The change in quality of life after Muller's muscle-conjunctival resection surgery for eyelid ptosis repair. *Int Ophthalmol*. 2025;45(1):130. doi:10.1007/s10792-025-03498-2. PMID: 40159588.
188. Gu D, Cohen LM, Jung J, Rootman DB. Hemorrhage Following Muller's Muscle Conjunctival Resection: Description and Case-Control Study. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2024;40(4):416-418. doi:10.1097/IOP.0000000000002605. PMID: 38285959.
189. Lee WW, Portaliou D, Sayed MS, Kankariya S. Diplopia and Symblepharon Following Mueller's Muscle Conjunctival Resection in Patients on Long-Term Multiple Antiglaucoma Medications. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2017;33(3S Suppl 1):S79-S82. doi:10.1097/IOP.0000000000000760. PMID: 27464454.
190. Shoji MK, Al-Sharif E, Liu CY, Korn BS, Kikkawa DO. Shortened Fornix Syndrome After Posterior-Approach Ptosis Repair. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2025;41(4):404-407. doi:10.1097/IOP.0000000000002866. PMID: 39704285.
191. Lam JTW, Lam SC, Kwok TYT, Yuen HKL. Atypical mycobacterium infection following upper eyelid Müller's muscle-conjunctival resection - case report. *Orbit*. 2023;42(4):437-440. doi:10.1080/01676830.2022.2025856. PMID: 35073223.
192. Ozkul E, Mangan MS, Arici C, Yildiz MB. Full-thickness Eyelid Defect Immediately After Müller Muscle-Conjunctival Resection. *J Craniofac Surg*. 2026;37(6):e471-e474. doi:10.1097/SCS.00000000000011855. PMID: 40845369.
193. Bair H, Murdock N, Shebaclo K, Shah M, Carrasco JR. A simplified sutureless Müllerectomy for ptosis repair: a case series. *Orbit*. 2025;44(5):578-583. doi:10.1080/01676830.2025.2516740. PMID: 40531594.
194. Dailey RA, Saulny SM, Sullivan SA. Müller muscle-conjunctival resection: effect on tear production. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2002;18(6):421-425. doi:10.1097/01.IOP.0000029713.15367.10. PMID: 12439054.
195. Bautista SA, Wladis EJ, Schultze RL. Quantitative Assessment of Dry Eye Parameters After Müller's Muscle-Conjunctival Resection. *Ophthalmic Plast*

- Reconstr Surg. 2018;34(6):562-564. doi:10.1097/IOP.0000000000001103. PMID: 29547469.
196. Rymer BL, Marinho DR, Cagliari C, Marafon SB, Procianoy F. Effects of Muller's muscle-conjunctival resection for ptosis on ocular surface scores and dry eye symptoms. *Orbit*. 2017;36(1):1-5. doi:10.1080/01676830.2016.1243134. PMID: 27824507.
197. 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*. 2020;212:1-6. doi:10.1016/j.ajo.2019.11.021. PMID: 31770512.
198. Zloto O, Alcalay I, Klain B, Ben Simon G. The Long-Term Effect on Dry Eye of Posterior Approach Ptosis Surgery Vs. Upper Eyelid Blepharoplasty. *Curr Eye Res*. 2024;49(5):538-542. doi:10.1080/02713683.2024.2302546. PMID: 38221896.
199. Savur F, Güler MS. Evaluation of the effect of Muller muscle-conjunctival resection on meibomian glands by meibography. *Arq Bras Oftalmol*. 2025;88(2):e2024-0029. doi:10.5935/0004-2749.2024-0029. PMID: 39319918.
200. Uğurbaşı SH, Alpay A, Bahadır B, Uğurbaşı SC. Tear function and ocular surface after Muller muscle-conjunctival resection. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(5):654-655. doi:10.4103/0301-4738.118428. PMID: 24088631.
201. Mancini R, Forouzan P, Keenum ZG, Tenzel PA, Petroll WM. Sutureless Conjunctiva-Sparing Posterior Ptosis Repair Surgery: A Novel Technique. *Am J Ophthalmol*. 2023;251:77-89. doi:10.1016/j.ajo.2023.03.001. PMID: 36898493.
202. Dallalzadeh LO, Novakovic SV, Tenzel PA, Itani K, Mancini R. Pediatric Sutureless Conjunctiva-Sparing Versus Traditional Müllerectomy: A Comparative Study. *J Craniofac Surg*. 2026;37(7-8):2086-2088. doi:10.1097/SCS.00000000000012593. PMID: 42429335.
203. Buckman G, Jakobiec FA, Hyde K, Lisman RD, Hornblass A, Harrison W. Success of the Fasanella-Servat operation independent of Müller's smooth muscle excision. *Ophthalmology*. 1989;96(4):413-418. doi:10.1016/s0161-6420(89)32876-4. PMID: 2726170.
204. Putthirangsiwong B, Yang M, Rootman DB. Surgical outcomes following Muller Muscle-Conjunctival Resection in patients with glaucoma filtering surgery. *Orbit*. 2020;39(5):331-335. doi:10.1080/01676830.2019.1700283. PMID: 31809630.