



Università degli studi di Padova

Dipartimento di Psicologia
Corso di Laurea in Ottica e Optometria

TESI DI LAUREA

Plasticità del sistema visivo in anomalie congenite: la visione nell'albinismo

Relatore: Prof. Clara Casco

Laureanda: Daisy Gobbo

Matricola: 1118624

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'fcb'.

Anno accademico: 2019/2020

Indice

-Introduzione	pg.1
-Capitolo 1	
1.1 Generalità sull'albinismo	pg.2
1.1.1 <i>Cenni storici</i>	pg.2
1.1.2 <i>Tipologie</i>	pg.3
1.1.3 <i>Epidemiologia</i>	pg.4
1.1.4 <i>Eziologia</i>	pg.5
1.2 Problemi visivi legati all'albinismo	pg.7
1.2.1 <i>Nistagmo</i>	pg.7
1.2.3 <i>Strabismo</i>	pg.8
1.2.3 <i>Errori Refrattivi</i>	pg.8
1.2.4 <i>Ipopigmentazione dell'iride</i>	pg.9
1.2.5 <i>Ipopigmentazione del fondo e ipoplasia foveale</i>	pg.11
1.2.6 <i>Acuità visiva</i>	pg.13
-Capitolo 2	
2.1 Organizzazione del sistema visivo	pg.15
2.1.1 <i>Anatomia vie visive</i>	pg.15
2.2.2 <i>La corteccia visiva</i>	pg.16
2.2 Il sistema visivo nel soggetto albino	pg.18
2.2.1 <i>Misrouting del nervo ottico</i>	pg.19
2.2.2 <i>Configurazione del chiasma ottico</i>	pg.20
2.2.3 <i>Organizzazione corteccia visiva</i>	pg.22

-Capitolo 3	
3.1 Correlati funzionali	pg.26
3.1.1 VEP, anomalie strutturali e visione	pg.26
3.1.2 Il campo visivo	pg.27
3.2 Approccio optometrico	pg.29
3.2.1 Correzione oftalmica	pg.29
3.2.2 Filtri e colorazioni	pg.30
-Conclusioni	pg.31
-Bibliografia/Sitografia	pg.33

Introduzione

Il nostro sistema sensoriale proietta gli stimoli che riceve dal mondo esterno in una maniera altamente strutturata nel cervello, il quale organizza in mappe le informazioni che riceve dagli organi di senso. Queste proiezioni sensoriali sono alterate in alcune anomalie congenite come per esempio nell'albinismo. L'albinismo è una malattia di tipo autosomico recessivo in cui la biosintesi della melanina è alterata. La melanina viene prodotta dai melanociti, organelli specializzati che troviamo in tessuti come occhi, cute e capelli.

I soggetti albinici spesso presentano un fenotipo caratteristico, cioè colorito pallido e capelli molto chiari, ma soprattutto sono affetti da patologie oculari specifiche.

Lo scopo di questo elaborato è di descrivere le alterazioni oculari legate all'albinismo, andando ad approfondire il modo particolare in cui si organizzano le vie visive e la corteccia visiva nei soggetti albinici.

Capitolo 1

1.1 Generalità sull'albinismo

Albino deriva dalla parola latina “albus” che significa “bianco”. Con il termine albinismo si fa riferimento ad un gruppo di malattie autosomiche recessive causate dall'assenza o dalla ridotta biosintesi della melanina da parte dei melanociti (Marcon CR, 2019). I melanociti sono presenti nei tessuti di derivazione ectodermica come cute, occhi e capelli: l'assenza di tale pigmento conferisce alle persone albine un colorito pallido, capelli biondi o bianchi e occhi molto chiari (Justin R, 2019). Tutti i soggetti albini presentano inoltre delle problematiche oculari specifiche: ridotta acuità visiva, errori refrattivi, trasparenza anomala dell'iride, ipoplasia foveale, ipopigmentazione del fondo oculare e anomala decussazione delle fibre del nervo ottico a livello del chiasma, che portano a strabismo e nistagmo, con la conseguente riduzione della stereopsi (Summers, 1996).

1.1.1 Cenni storici

Il termine “albino” sembra essere stato utilizzato la prima volta da un esploratore portoghese che, notando in terre africane la presenza di nativi dalla pelle chiara e di nativi dalla pelle scura, pensò si trattasse di due razze distinte: chiamò i primi albini (latino albus, bianco), i secondi negri (latino niger, nero).

Tuttavia, descrizioni di albinismo nell'uomo si ritrovano già negli scritti di autori latini, come Aulo Gellio e Plinio il Vecchio. Le più antiche testimonianze scritte descrivono gli individui albini come soggetti completamente privi di pigmento visibile: pelle bianca, capelli bianchi e occhi rossi.

Nel corso del tempo i viaggi alla scoperta di nuovi continenti e di nuove popolazioni hanno contribuito all'aumento di descrizioni e testimonianze riguardanti l'albinismo.

L'albinismo è sempre stato attorniato da superstizioni e pregiudizi, diversi da popolo a popolo. Nel corso del XIX secolo, soprattutto in America, gli albinisti divennero oggetto di spettacoli ludici e fenomeni da baraccone di circhi ambulanti: soggetti contesi dai fotografi più famosi per i loro scatti.

Al giorno d'oggi gli individui albinisti devono ancora affrontare molte discriminazioni sociali; questo avviene soprattutto in Africa, in quelle comunità dove c'è una mancanza di informazione sull'origine dell'albinismo. La scarsa consapevolezza sulla causa genetica della malattia dà luogo a falsi miti e ideologie: se in una tribù nasce un bambino affetto da albinismo, l'evento viene considerato una punizione divina. Il bimbo spesso viene abbandonato e nel peggiore dei casi viene ucciso.



Figura 1 Donna africana albina

1.1.2 Tipologie

L'albinismo si può presentare in diverse forme, sia sindromiche che non-sindromiche.

Le prime sono note come sindromi di *Hermansky-Pudlak (HPS)* e di *Chediak-Higashi (CHS)*: in queste forme oltre all'ipopigmentazione dei tessuti e ai disturbi legati alla visione sono presenti severe anomalie patologiche. La sindrome di *Hermansky-Pudlak* si presenta con alterazioni del sistema immunitario, fibrosi polmonare interstiziale, colite granulomatosa (morbo di Crohn) e diatesi emorragica (predisposizione a sviluppare emorragie). La sindrome di *Chediak-*

Higashi, invece, si manifesta con delle anomalie ematologiche che comportano emorragie, difese immunitarie indebolite e severi problemi neurologici.

Le forme non sindromiche possono presentarsi in forma Oculare (OA) o in forma Oculo-Cutanea (OCA), la più comune.

Fino ad oggi sono state identificate sette tipologie di OCA: OCA1 (A e B), OCA2 o “Brown OCA”, OCA3 o “Red OCA”, OCA4, OCA5, OCA6 e OCA7.

La biosintesi della melanina è più o meno alterata in base alla forma di OCA: nella tipologia OCA1A non viene mai sintetizzata durante tutta la vita, mentre nelle altre forme è presente seppur in maniera ridotta.

Inizialmente sono state descritte solo quattro forme di OCA: dalla forma di Tipo 1 (A e B) alla forma di OCA4. OCA1A è la tipologia più grave, in cui la melanina non viene mai prodotta durante tutta la vita, mentre nelle altre forme – OCA1B, OCA2, OCA 3 e OCA4 – una percentuale di pigmento viene prodotta.

Le principali cause dell’albinismo oculocutaneo si possono identificare nella mutazione dei geni TYR, OCA2, TYRP1 e SLC45A2. Recentemente due nuovi geni, SLC24A5 e C10orf11, sono stati identificati essere la causa di OCA6 e OCA7. Rimangono però ancora molti casi di albinismo senza una precisa identificazione molecolare, il che suggerisce che ci siano molti altri geni coinvolti (Marcon CR, 2019).

1.1.3 Epidemiologia

L’albinismo è un disturbo che può colpire individui di ogni ceto sociale e di ogni razza in tutto il mondo. È presente anche in molte specie animali e vegetali.

La prevalenza globale è di 1:17.000, con una media più bassa negli Stati Uniti e più alta a Panama e in Colombia. (Justin R, 2019).

In Italia i dati più aggiornati risalgono al 2013, su 59.685.227 abitanti circa 3500 sono affetti da albinismo. OCA1 è il tipo più frequente.¹

La frequenza dei vari tipi di OCA dipende dalla popolazione:

¹ Da www.albinismo.it

- **OCA1:** prevalenza di 1 su 40,000 in tutto il mondo. Forma più comune negli Stati Uniti e in Cina.
- **OCA2:** la più comune nel mondo con un'incidenza di 1:39.000. Presente soprattutto in Africa.
- **OCA3:** prevalenza di 1:8500 nelle popolazioni africane soprattutto del Sud Africa. Riscontrato anche nei Pakistani, nei Tedeschi, negli Indiani e nei Giapponesi.
- **OCA4:** la prevalenza è di 1:100.000, soprattutto nei Giapponesi.
- **OCA5:** molto raro, solo un caso conosciuto in Pakistan.
- **OCA6:** molto raro, in una famiglia cinese e un soggetto indiano.
- **OCA7:** molto raro. Identificato in una famiglia delle isole Faroe in Danimarca
- **HPS:** la prevalenza è 1:500.000 mondiale, ma 1:1800 a Puerto Rico.
- **CHS:** molto raro, meno di 500 casi conosciuti.
- **OA:** incidenza di 1:50.000.

1.1.4 Eziologia

In ognuna delle sue forme, l'albinismo è il risultato di una mutazione ereditaria di diversi tipi di geni, che comportano una mancata o una ridotta sintesi di melanina da parte dei melanociti (Marcon CR, 2019). In OCA1 la mutazione del gene TYR determina una perdita funzionale dell'enzima tirosinasi fondamentale nella biosintesi della melanina. Negli individui portatori di OCA1A il gene TYR non funziona totalmente e la melanina, perciò, completamente assente. Nei portatori di OCA1B, invece, l'enzima tirosinasi ha una funzione limitata ma la sintesi del pigmento, seppur ridotta, è presente. In OCA2 la mutazione è collocata nel gene P, rinominato recentemente gene OCA2, la cui funzione, benché non sia del tutto nota, sembra avere un ruolo chiave nel trasporto delle proteine fondamentali per il corretto metabolismo dei melanosomi. I fenotipi albinotici OCA3 e OCA4 sono causati dalle mutazioni rispettivamente dei geni TYRP1 e MATP. TYRP1 è un

enzima che stabilizza la tirosinasi, mentre MATP funge da trasportatore di proteine associate di membrana necessarie per la biosintesi della melanina. OCA6 è legato alla mutazione del gene SLC24A5, scoperto nel 2013 da ricercatori cinesi. Questo gene codifica alcune proteine carrier di membrana e la sua alterazione comporta una riduzione di grandezza e densità dei melanociti. Sempre nel 2013 è stato scoperto C10orf11: un gene associato a un tipo specifico di albinismo presente nelle Isole Faroe, OCA7.

La mutazione del gene che determina OCA5 invece non è stata ancora scoperta.

I melanociti derivano dalla cresta neurale ectodermica durante lo sviluppo embrionale e migrano nella pelle, nei capelli, negli occhi e all'interno dell'orecchio. Rappresentano dal 5% al 10% della popolazione cellulare e il loro numero non è alterato nell'albinismo. I melanociti contengono i melanosomi, organelli specializzati nella produzione di melanina. Nell'albinismo la produzione di questa proteina è assente o ridotta e questo ha conseguenze sia dermatologiche che oftalmiche (Justin, 2019).

Il ruolo più conosciuto della melanina è quello di proteggere la pelle dai raggi UV: nei soggetti albini infatti è più alto il rischio di eritemi solari, cheratosi attinica, lentiggini fino a conseguenze più gravi come formazione di neoplasie (carcinoma cellulare squamoso) (Marcon, 2019).

La melanina è anche una molecola fondamentale nello sviluppo embriologico delle strutture oculari e dei percorsi visivi neurali. In particolare, la melanina ha un ruolo fondamentale nell'organizzare e formare la fovea, il nervo ottico, i tratti ottici e la corteccia visiva. La mancanza o la presenza parziale di questa proteina durante lo sviluppo intrauterino determina una malformazione delle strutture oculari e crea una moltitudine di problemi intraoculari e extra-oculari irreversibili.

La diagnosi dell'albinismo si basa su una valutazione dell'ipopigmentazione di pelle e capelli, e sullo studio di sintomi oculari (Gronskov K, 2007).

1.2 Problemi visivi nell'albinismo

Tutti i tipi di OCA e di OA presentano simili problematiche oculari. Le alterazioni sono sia del tipo anatomico che funzionale, sia oculari che extra-oculari, ma tutte strettamente collegate fra di loro e imputabili alla mancata biosintesi di melanina. In particolare, i soggetti albinici presentano diversi gradi di nistagmo congenito, strabismo, stereopsi assente, ipopigmentazione e transilluminazione dell'iride, ridotta pigmentazione dell'epitelio pigmentato retinico, ipoplasia foveale, una ridotta acuità visiva ed alte ametropie. Inoltre, una caratteristica comune di tutti i pazienti albinici è quella di mostrare una decussazione alterata delle fibre del nervo ottico. La presenza di questa anomalia se riscontrata conferma la diagnosi di albinismo (Hoffmann et al., 2002).

1.2.1 Nistagmo

Il nistagmo è una condizione caratterizzata dal movimento involontario, rapido e ripetitivo degli occhi (Rossetti A.-Gheller P. 2003). Può essere di tipo fisiologico (nistagmo opto-cinetico, dato dalla visione di oggetti in movimento) o di tipo patologico (congenito o acquisito).

I soggetti albinici presentano un nistagmo di tipo patologico nella forma pendolare, in cui la fissazione oscilla nella stessa velocità nei due sensi. Questo comporta una riduzione dell'acuità visiva. Spesso le persone albiche tendono ad assumere una specifica posizione del corpo e della testa, per ridurre l'ampiezza dell'oscillazione, sfruttando quello che viene chiamato il "punto neutro". In questo modo l'ampiezza dell'oscillazione diminuisce e la qualità della visione aumenta.

Il nistagmo è presente in quasi tutti i soggetti albinici e si manifesta solo dopo tre mesi dalla nascita. Con la crescita del bambino l'ampiezza dell'oscillazione tende a diminuire e in alcuni casi diventa un nistagmo latente, visibile solo tramite un'occlusione monoculare (Summers,1996).

Fino ad oggi la causa del nistagmo era stata ricondotta unicamente allo sviluppo anomalo della fovea ma studi più recenti ipotizzano che il nistagmo possa essere

causato anche dalla decussazione anomala delle fibre del nervo ottico: una caratteristica peculiare di tutti gli albinici (Hoffmann et al., 2015).

Un possibile trattamento del nistagmo è quello chirurgico, col quale si interviene sui muscoli extra oculari.

1.2.2 Strabismo

Lo strabismo o eterotopia è una deviazione manifesta degli assi visivi che non risultano essere allineati. La visione binoculare è persa, un occhio appare deviato mentre l'altro è diretto verso l'oggetto (Rossetti A.-Gheller P. 2003).

Lo strabismo è frequente nei soggetti albinici sia con deviazione verticale che orizzontale. Dal momento che è presente fin dalla nascita, gli individui albinici non lamentano diplopia. Non è presente ambliopia poiché la visione è ridotta in egual modo nei due occhi. Tramite la correzione ottica e la terapia dell'occlusione alternata sono stati notati notevoli miglioramenti in termini di qualità della visione.

In alternativa, come per il nistagmo, anche per lo strabismo si può intervenire chirurgicamente.

1.2.3 Errori refrattivi

I pazienti albinici presentano spesso alte ametropie perché il processo di emmetropizzazione viene ostacolato a causa dei difetti delle strutture oculari (Healey et al., 2013). Ipermetropia e astigmatismo secondo regola sono gli errori refrattivi più comuni nei soggetti albinici, ma ci sono anche casi di miopia e astigmatismo contro regola. L'ipermetropia è di solito associata al nistagmo infantile e in questi casi l'ipoplasia foveale è più accentuata.

L'astigmatismo secondo regola è da attribuire al movimento oscillatorio dell'occhio dato dal nistagmo, poiché modella la cornea lungo il meridiano orizzontale (Karlén, 2019).

Uno studio condotto da Rymer e collaboratori nel 2007 ha rilevato la presenza di astigmatismo contro regola in alcuni pulcini: in questi casi il nistagmo non era presente, quindi la causa dell'astigmatismo è stata attribuita alle deformazioni corneali.

Correggendo l'ametropia tramite l'uso di occhiali o lenti a contatto l'acuità visiva da vicino e da lontano migliora notevolmente (Andreson et al., 2004).

1.2.4 Ipopigmentazione dell'iride

L'iride è la membrana pigmentata che funge da diaframma per il nostro occhio, controlla l'illuminamento retinico e l'influenza delle aberrazioni del sistema ottico. Il tessuto dell'iride presenta uno stroma verso la cornea e un epitelio pigmentato posteriore che si continua con quello retinico (Bucci, 1993).

Nei pazienti albinici l'iride perde la sua funzionalità a causa della mancanza di melanina nello stroma e nell'epitelio posteriore. La luce riflessa dalla retina non viene filtrata, e l'iride assume una colorazione rossastra dovuta alla presenza dei vasi sanguigni sottostanti (Summers, 1996).

La mancanza del pigmento fa aumentare la trasmissione della luce e la riflessione di questa sul fondo oculare. Questi due fenomeni creano un aumento della diffusione della luce attraverso l'occhio e vengono indotte numerose aberrazioni che riducono ulteriormente la qualità dell'immagine visiva (Kruijt, 2011).

La funzione del pigmento irideo è quella di proteggere l'occhio dall'abbagliamento dei raggi solari: i soggetti albinici sono particolarmente fotofobici. La protezione dai raggi UV tramite filtri e occhiali da sole è fondamentale nei pazienti albinici.

Summers e collaboratori nel 1988 tramite l'uso della lampada a fessura hanno proposto una classificazione del grado di trasparenza dell'iride albinotica, utilizzando la tecnica della retroilluminazione:

- *Grado 1*: marcata presenza di melanina nell'epitelio pigmentato posteriore, l'illuminazione è minima (fig.3).

- *Grado 2*: moderata presenza di pigmento, l'illuminazione è parziale.
- *Grado 3*: la melanina è minima, localizzata solo a livello dello stroma e del collaretto, l'illuminazione è quasi totale.
- *Grado 4*: è visibile il bordo del cristallino in quanto il pigmento è totalmente assente, l'iride è totalmente illuminata in quanto trasparente (fig. 4).



Figura 2 Immagine in lampada a fessura di un'iride grado 1, la trasparenza è minima

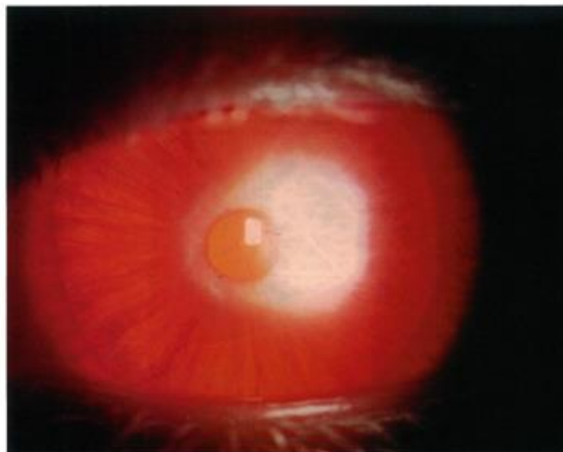


Figura 3 Immagine in lampada a fessura di un'iride grado 4, la trasparenza è completa

1.2.5 Ipopigmentazione del fondo e ipoplasia foveale

La retina è la membrana più interna dell'occhio, deputata alla ricezione degli stimoli luminosi, alla loro trasformazione in segnali nervosi e quindi alla trasmissione degli stessi alle strutture cerebrali. La retina è considerata una parte integrante del sistema nervoso centrale. Viene strutturalmente distinta in due sottili foglietti: l'epitelio pigmentato retinico (EPR) più esterno e la retina sensoriale interna, una membrana nervosa pluristratificata.

Le cellule che compongono l'EPR contengono numerosi granuli di pigmento (melanina), che hanno il compito di proteggere gli elementi recettoriali retinici più interni e di proteggere l'occhio dall'abbagliamento (Bucci, 1993).

La ridotta presenza della melanina nell'EPR dei soggetti albinici fa sì che il fondo oculare che solitamente è rosso bordeaux nei soggetti normali (figura 4b), appaia così giallo ocra (figura 4a), e renda visibili i sottostanti vasi della coroide, la tunica vascolare dell'occhio. I vasi coroideali sono visibili nella periferia della retina e spesso anche nella zona maculare (Summers, 1996).

L'elettroretinogramma (ERG) è normale: questo indica che la retina è in grado di ricevere ed elaborare gli stimoli luminosi e viene deteriorata solo in minima parte dall'esposizione ai raggi solari.

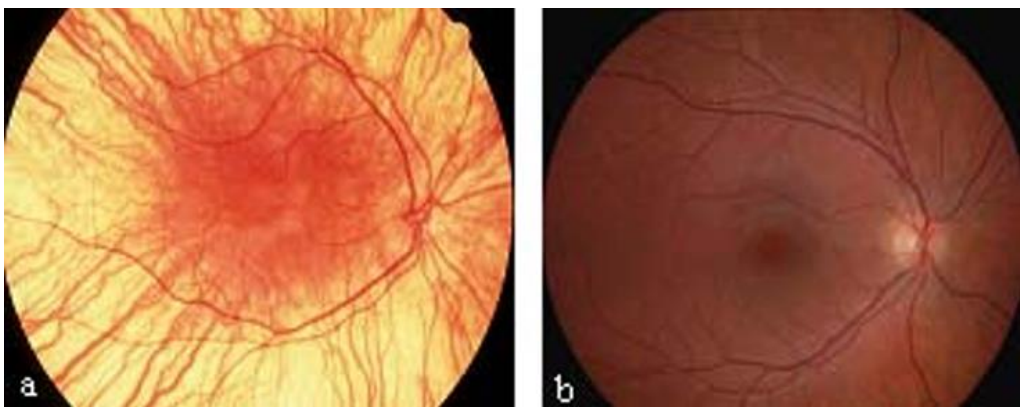


Figura 4 Fondo oculare ipopigmentato (a) e fondo oculare normalmente pigmentato (b).

Viene definita macula la porzione centrale della retina di cui la fovea è la depressione centrale. Questa zona, di norma, è avascolare, ma può presentare delle infiltrazioni di piccoli vasi e capillari nei soggetti albinici (fig. 6) (McAllister J.T. et al., 2010). Studi ed esami realizzati tramite strumenti come OCT (*“Optical Coherence Tomography”*) hanno rilevato un’ipoplasia nella zona foveale e a causa di ciò non è presente la tipica depressione nella zona centrale della macula (fig.5) (Creel D.J. 2015).

Non è presente nemmeno il riflesso bianco anulare se si va ad esaminare il fondo con l’oftalmoscopio.

La zona foveale nei soggetti normali mostra una concentrazione alta di coni: studi istologici della retina di pazienti albinici hanno rilevato che il numero di questi fotorecettori è ridotto, e che sono presenti inoltre i bastoncelli, di norma assenti in questa zona. I coni inoltre non si presentano con la loro forma cilindrica e allungata, ma appaiono bassi e tozzi. Quest’ultima caratteristica è da imputare alla loro minor densità (Recchia et al., 2002).

Spedick e Beauchamp (1986) hanno osservato un disco ottico più piccolo nei soggetti albinici.

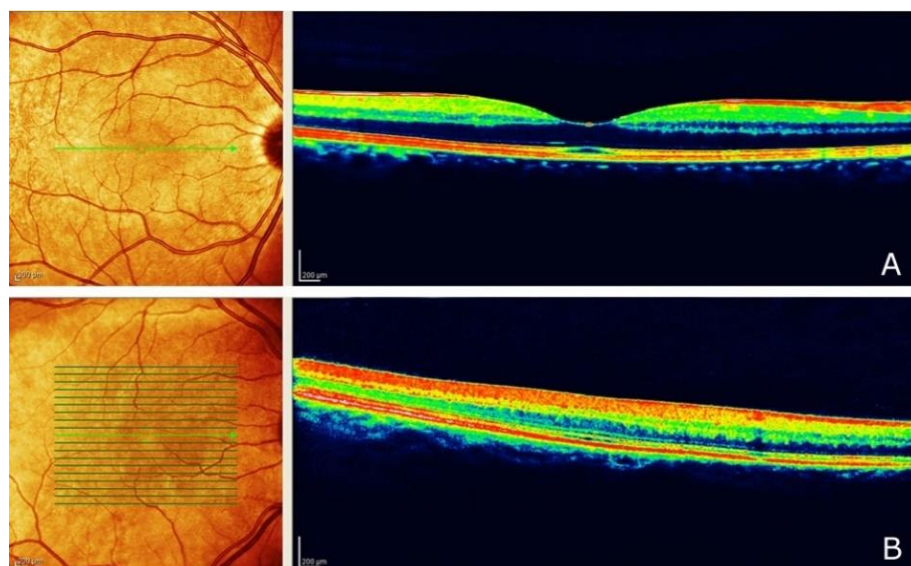


Figura 5 OCT che mostrano le fovee di un soggetto normale(A) e albino(B). Si noti l'assenza della depressione foveale nella figura B.

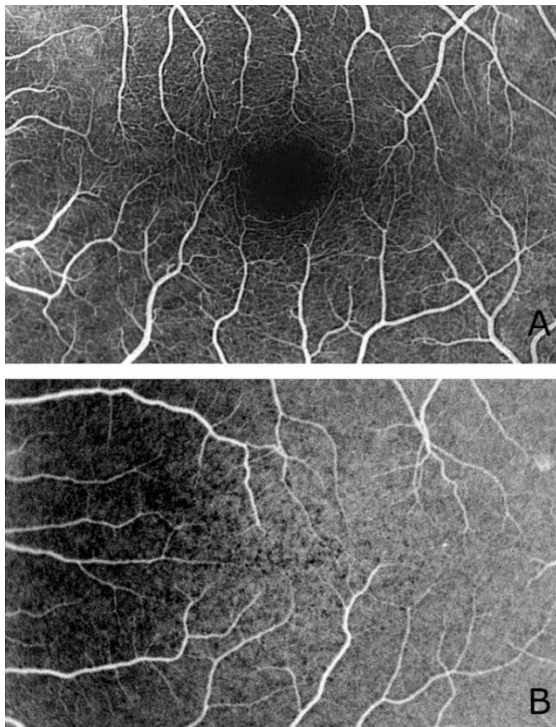


Figura 6 Angiografia della coriicapillare di un normale soggetto pigmentato(A) e di un soggetto albino(B). Nella figura B si possono notare le infiltrazioni dei capillari nella zona foveale, di norma avascolare.

1.2.6 Acuità visiva

L'acuità visiva dei soggetti albinici è molto variabile, ci sono casi in cui sono stati rilevati 20/20² e altri 20/400, ma la maggior parte va da 20/100 a 20/200.

L'esatto meccanismo che va a influire sulla ridotta acuità visiva nei soggetti albinici non è del tutto chiaro.

La letteratura a riguardo imputa la causa della ridotta acuità visiva soprattutto al nistagmo, ma anche all'ipoplasia foveale e alle alterazioni anatomiche della fovea e dei fotorecettori.

² Scala di Snellen (Stati Uniti)

Uno studio eseguito da G. Summers (1996) su 29 pazienti con una diagnosi confermata di albinismo ha dimostrato una correlazione diretta fra la presenza di melanina nella zona maculare e una migliore acuità visiva.

Capitolo 2

2.1 Organizzazione del sistema visivo

Il sistema visivo nell'uomo è organizzato in maniera molto complessa. L'immagine luminosa che entrambi gli occhi ricevono dal mondo esterno viene trasformata dalle retine dei due occhi in un segnale elettrico che viene poi trasportato dal nervo ottico e dalle vie visive al cervello per essere elaborato nella corteccia visiva.

2.1.1 Anatomia delle vie visive

I fotorecettori di ciascuna delle due semi-retine, divise in porzione nasale e porzione temporale, ricevono l'informazione luminosa rispettivamente dalla zona di campo visivo omologa e dalla zona di campo visivo controlaterale, e la trasformano in impulso elettrico tramite un processo chiamato fototrasduzione chimica.

L'impulso viene trasportato attraverso tutti gli strati della retina fino ad arrivare allo strato di fibre ganglionari. Gli assoni delle fibre ganglionari, che si uniscono a formare il nervo ottico, trasportano l'informazione fuori dall'orbita a livello del disco ottico.

I nervi ottici di ciascun lato si riuniscono a livello del chiasma ottico, una formazione

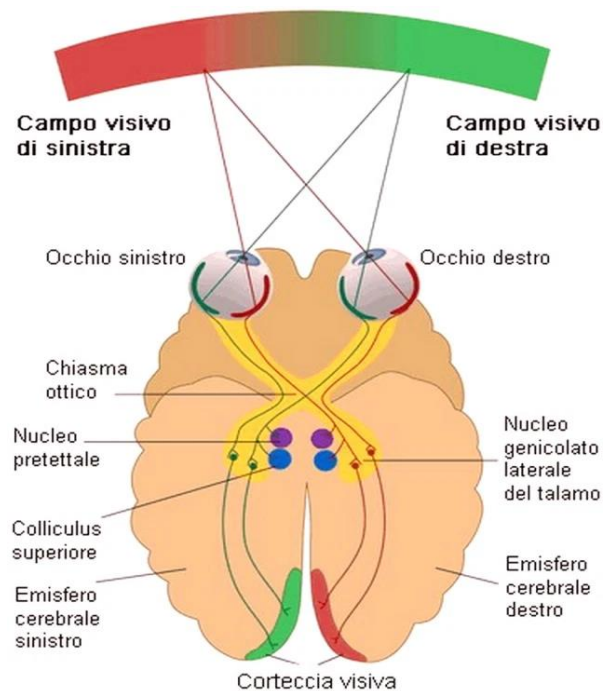


Figura 7 Percorso di proiezione visiva

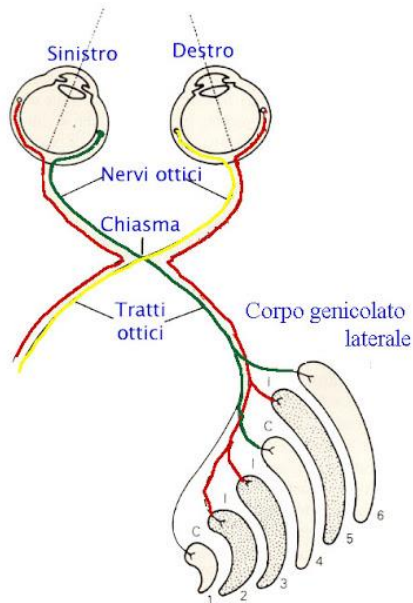


Figura 8 Proiezioni al corpo genicolato laterale.

quadrangolare a forma di X che si trova nello spazio subaracnoideo. Qui le fibre provenienti dalla metà nasale di ciascuna delle due retine si incrociano dirigendosi verso l'emisfero cerebrale opposto, mentre quelle provenienti dalle emiretine temporali non si incrociano e proseguono parallele. Dal chiasma le fibre dei due tratti ottici, proseguendo, fanno sinapsi col corpo genicolato laterale (CGL) del talamo. Il CGL è una struttura nervosa costituita di 6 strati, dove l'organizzazione è di tipo retinotopico: le cellule gangliari delle diverse zone della retina proiettano in punti visuotopicamente distinti del CGL. Ogni strato del nucleo riceve le afferenze da un solo occhio. A questo livello avviene una prima elaborazione degli impulsi di base, come il colore e la forma. Il corpo genicolato laterale proietta le informazioni alla corteccia visiva primaria, attraverso le radiazioni ottiche.

2.1.2 La corteccia visiva

La corteccia visiva primaria, detta anche corteccia striata (area 17 di Brodman) è localizzata nel lobo occipitale del cervello. Riceve le fibre da cellule di proiezione del corpo genicolato laterale. Questi assoni vengono tutti assieme denominati radiazione ottica.

La corteccia visiva ha uno spessore di circa 3 mm e consiste di parecchi strati di fibre e di cellule che si alternano; i diversi strati sono deputati a compiti diversi. Nella corteccia visiva dei primati gli assoni che provengono dal corpo genicolato laterale terminano principalmente nel quarto strato. Il quarto strato si può a sua volta suddividere in tre sotto strati principali: IV a, IV b e IV c.

Lo strato IV c riceve la maggior parte delle afferenze alternativamente da un occhio e dall'altro attraverso le proiezioni provenienti da strati distinti del corpo genicolato laterale; le afferenze dello strato IV c si dirigono verso gli strati sovrastanti ed inferiori ad esso, dove i segnali provenienti da entrambi gli occhi convergono su singole cellule.

Questi gruppi di terminazioni che convogliano le afferenze di ciascun occhio verso zone distinte del IV strato, costituiscono la base anatomica delle colonne di dominanza oculare.

La corteccia visiva primaria è organizzata in colonne. Ogni colonna contiene le cellule dello strato IV c.

Nel sistema visivo le colonne sembrano rappresentare strutture anatomiche atte a raggruppare le cellule in maniera tale da ottenere, attraverso un sistema di connessioni reciproche, livelli successivi di analisi dell'informazione visiva.

Le diverse colonne analizzano in particolare l'orientamento, la forma e il colore e ne esistono alcune deputate all'elaborazione delle interazioni binoculari e della profondità di campo.

La corteccia visiva primaria ha due funzioni principali. In primo luogo, decompone il mondo visivo in brevi segmenti lineari di orientamento diverso: ciò costituisce un passaggio iniziale che si ritiene necessario per la discriminazione delle forme e del movimento. In secondo luogo, combina insieme le afferenze provenienti dai due occhi come primo passaggio di una serie di trasformazioni necessarie per la percezione della profondità (Kandel, 1985).

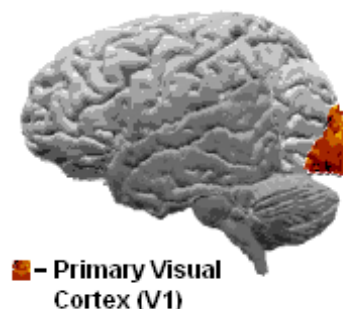


Figura 9 Corteccia visiva primaria

2.2 Il sistema visivo nel soggetto albino

I geni responsabili dell'albinismo hanno un profondo effetto nello sviluppo del sistema visivo e dei percorsi visivi.

La letteratura propone diverse teorie, tra cui la più recente di Creel (2015), che identificano la melanina come una molecola fondamentale per un corretto sviluppo nervoso e vascolare della retina. Sembra essere importante soprattutto nel primo trimestre di gravidanza, quando avviene l'embriogenesi delle cellule ganglionari retiniche: l'assenza di tale proteina altera il modo in cui le fibre si dispongono a livello del chiasma ottico.

Viene a crearsi quello che viene definito "*misrouting*" delle fibre del nervo ottico. Il "*misrouting*" delle fibre del nervo ottico determina un'alterazione delle vie visive successive, in particolare a livello del chiasma ottico. A causa di ciò la corteccia V1 deve ricevere e elaborare informazioni anomale. (Hoffmann et al., 2005)

Grazie a queste sue particolari caratteristiche l'albinismo diventa un buon modello per lo studio dei meccanismi di plasticità neuronale nell'uomo, poiché permette di capire come la funzione visiva possa essere conservata anche in presenza di anomale proiezioni corticali.

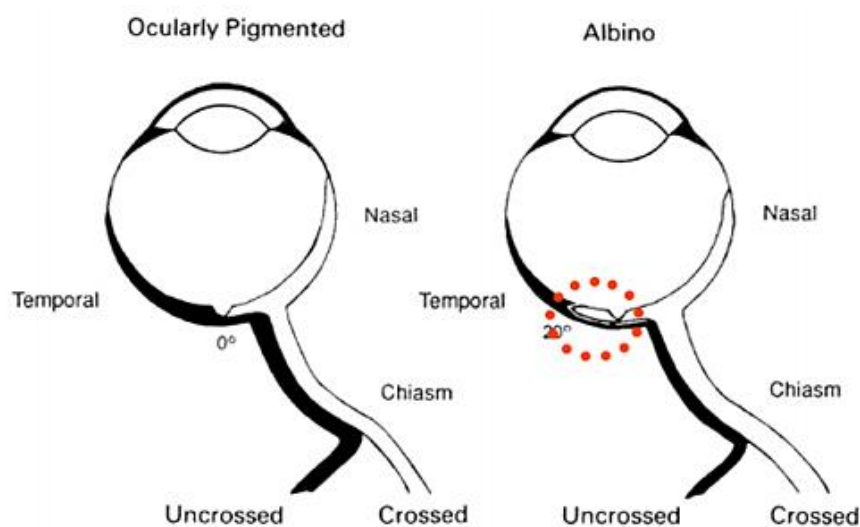


Figura 10 Schema della distribuzione delle fibre ganglionari che incrociano e non a livello del chiasma ottico.

2.2.1 “Misrouting” del nervo ottico

In un soggetto sano la semi-retina nasale proietta nell'emisfero cerebrale controlaterale, mentre la semi-retina temporale proietta nell'emisfero cerebrale ipsilaterale. La fovea è idealmente l'elemento che funge da spartizione per le fibre ganglionari che poi andranno a incrociare o meno a livello del chiasma ottico.

L'organizzazione e la disposizione delle fibre del nervo ottico è severamente alterata nell'albinismo. La linea di decussazione, che in un soggetto sano si identifica nella fovea, è spostata nella parte temporale della retina dei soggetti albinici. In questo modo un gran numero di fibre temporali incrocia a livello del chiasma ottico e proietta nell'emisfero controlaterale.

Questa particolare caratteristica è stata analizzata da Hoffmann e collaboratori nel 2005 nel cui studio sono stati indagati i potenziali visivi evocati (VEP) di alcuni soggetti albinici, per quantificare l'estensione dell'anomala decussazione. I potenziali visivi evocati permettono infatti di studiare la conduzione dell'impulso nervoso dalla retina lungo le vie ottiche fino alla corteccia cerebrale, consentendo così di determinare l'integrità delle vie visive.

Nel loro studio Hoffmann e coll. hanno analizzato i VEP di 16 soggetti albinici per confrontarli con quelli di altrettanti soggetti normali.

La figura illustra la differenza di tracciati fra i soggetti normali (B) e quelli con albinismo (A). I grafici mostrano l'attivazione degli emisferi della corteccia visiva, quando viene presentato uno stimolo nel semi campo visivo centrale dell'occhio destro e di quello sinistro. Nei soggetti con albinismo si può notare un'inversione della polarità dei tracciati, rispetto all'andamento di quelli dei soggetti sani. Questa particolare asimmetria della polarità rivela la decussazione anomala delle fibre del nervo ottico.

Lo studio ha rivelato inoltre che l'anomalia è presente solo nelle fibre che partono dalla zona centrale della retina temporale, con un range che varia fra i 2° e i 15° gradi di eccentricità. Le fibre periferiche mantengono una disposizione uguale a quella di un soggetto sano.

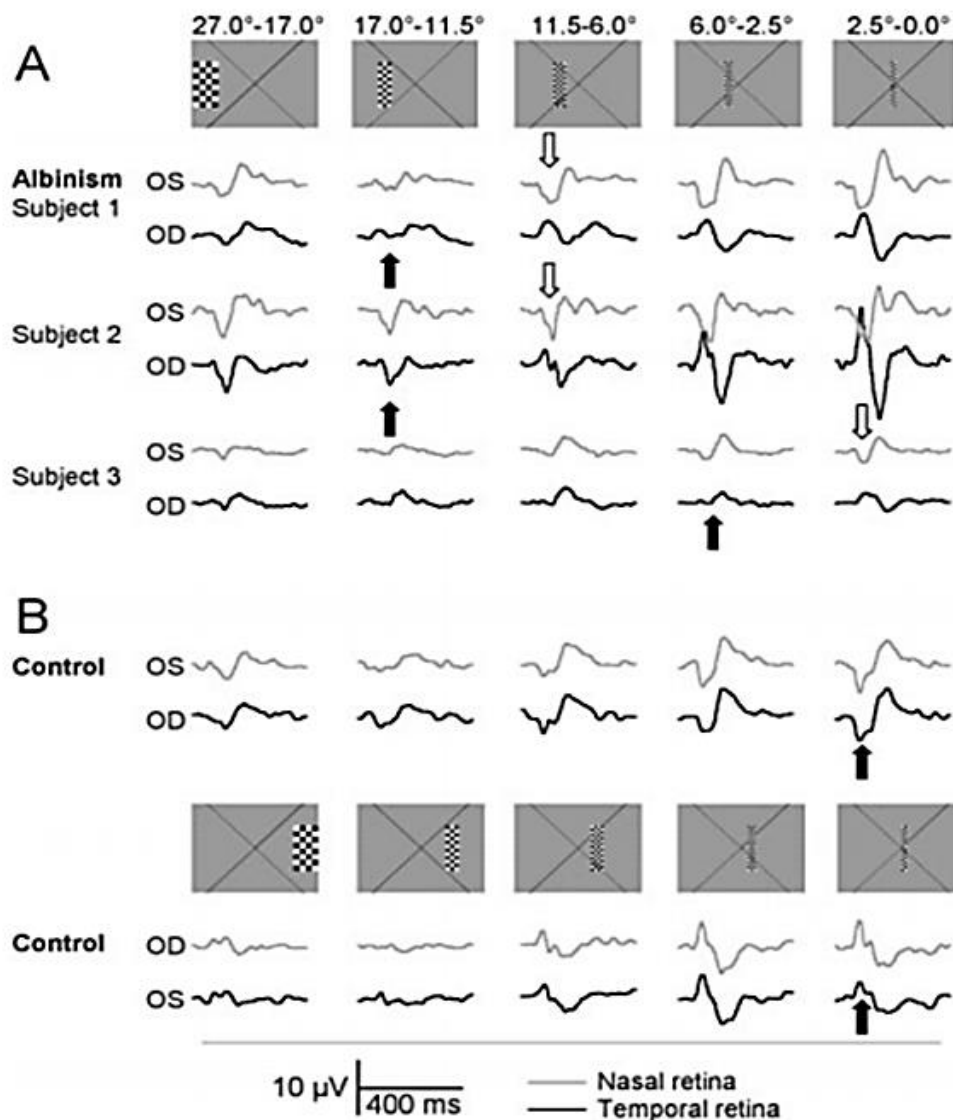


Figura 11 *Differenti tracciati VEP che indicano le differenze fra le attivazioni dell'emisfero quando viene stimolata la retina nasale (linea grigia) e temporale (linea nera). I grafici si riferiscono a 3 soggetti albinici(A) e a 1 soggetto controllo. Al soggetto controllo lo stimolo viene presentato sia semi campo visivo sinistro che quello destro. La presenza di polarità opposte quando lo stimolo viene presentato alla semi retina nasale e temporale indica un'anomalia nella ricezione del segnale da parte della corteccia.*

2.2.2 Configurazione del chiasma ottico

A causa della deviazione anomala delle fibre del nervo ottico si può assumere che anche il chiasma ottico sia alterato rispetto a quello di un soggetto sano.

Questo aspetto è stato analizzato da Schmitz e coll. nel loro studio pubblicato nel

2003. Sono state ricavate le immagini del chiasma ottico di 17 soggetti albini e quelle di 15 soggetti controllo. Le immagini sono state acquisite tramite una risonanza magnetica di tutto il cervello. Lo scopo era quello di analizzare le differenze in grandezza e configurazione del chiasma ottico di un soggetto pigmentato (fig. 13) e quello di un soggetto albino (fig. 12).

La prima misura rilevata è quella della larghezza del chiasma ottico, con una differenza significativa fra i pazienti albini ($10.3 \pm 0.8 \text{ mm}$) e i soggetti di controllo ($12.9 \pm 0.8 \text{ mm}$). Anche il diametro dei nervi ottici e dei tratti ottici è inferiore nel chiasma dei soggetti albini rispetto a quello dei soggetti sani. Gli angoli fra i nervi ottici e i tratti ottici dei soggetti albini invece sono più ampi rispetto a quelli dei soggetti controllo.

	Gruppo Albino (17)	Gruppo Controllo (15)
Diametro nervo ottico destro	4.5 ± 0.3	5.2 ± 0.5
Diametro nervo ottico sinistro	4.6 ± 0.3	4.9 ± 0.4
Profondità chiasma	10.3 ± 0.8	12.9 ± 0.8
Diametro tratto ottico destro	3.3 ± 0.3	3.7 ± 0.5
Diametro tratto ottico sinistro	3.3 ± 0.4	3.7 ± 0.4
Angolo Alfa fra i nervi ottici	78 ± 6	69 ± 5
Angolo Beta fra i tratti ottici	94 ± 6	79 ± 8

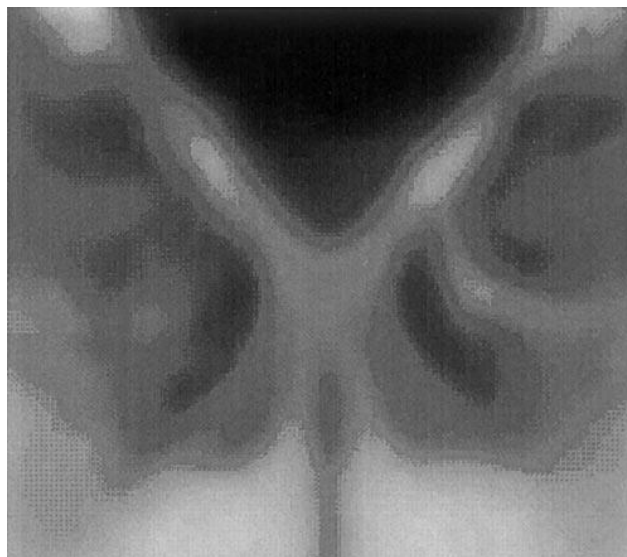


Figura 12 Chiasma ottico tipico di un soggetto albino.



Figura 13 *Chiasma ottico di un soggetto sano.*

2.2.3 Organizzazione della corteccia visiva

Le fibre del nervo ottico, decussando in modo anomalo, inviano alla corteccia visiva primaria oltre alle normali informazioni del campo visivo controlaterale, anche quelle del campo visivo ipsilaterale provenienti dalle retine temporali. La visione sembra essere resa possibile, a discapito di questo sovraccarico di input, grazie ai meccanismi di plasticità neuronale.

Per capire questi meccanismi Hoffmann e coll. (2003) hanno analizzato la struttura della corteccia cerebrale di 4 soggetti albinici e l'hanno confrontata con quella di 2 soggetti controllo. La rappresentazione corticale dei soggetti albinici è stata ricostruita attraverso la risonanza magnetica funzionale (fMRI).

Nei 4 soggetti con albinismo, la stimolazione della retina nasale offre risultati simili a quelli dei soggetti controllo: l'emisfero controlaterale risponde agli stimoli in modo regolare quando gli stimoli vengono presentati progressivamente a diverse eccentricità del campo visivo, dalla zona più centrale a quella periferica.

Stimolando la retina temporale, invece, è stata osservata una rappresentazione retinotopica anomala: al posto di quello ipsilaterale, è sempre l'emisfero controlaterale che risponde allo stimolo, ma solo se questo viene presentato nel

campo visivo centrale. Con l'aumentare dell'eccentricità la risposta torna ad essere uguale a quella dei soggetti controllo, cioè con l'attivazione dell'emisfero ipsilaterale. Inoltre, è stato riscontrato che le regioni della corteccia dei soggetti albinici che si attivano attraverso la stimolazione della retina temporale, sono le stesse di quelle che si attivano con la stimolazione della retina nasale.

La similitudine fra le risposte indica che ci sia nella stessa porzione di emisfero una rappresentazione della retina temporale che è speculare a quella nasale; cioè un voxel di corteccia risponde alla stimolazione di due regioni della retina, una nasale e una temporale, localizzate alla stessa eccentricità.

Lo studio conferma che l'input che proviene dalla semi-retina temporale non viene soppresso, come avviene nelle cortecce visive primarie di altri mammiferi ipopigmentati, ma forma una mappa retinotopica che va a sovrapporsi specularmente alla mappa della semi-retina nasale.

Le rappresentazioni della retina nasale e di quella temporale sembrano essere sovrapposte anche nelle aree di corteccia extrastriata oltre che in quella striata.

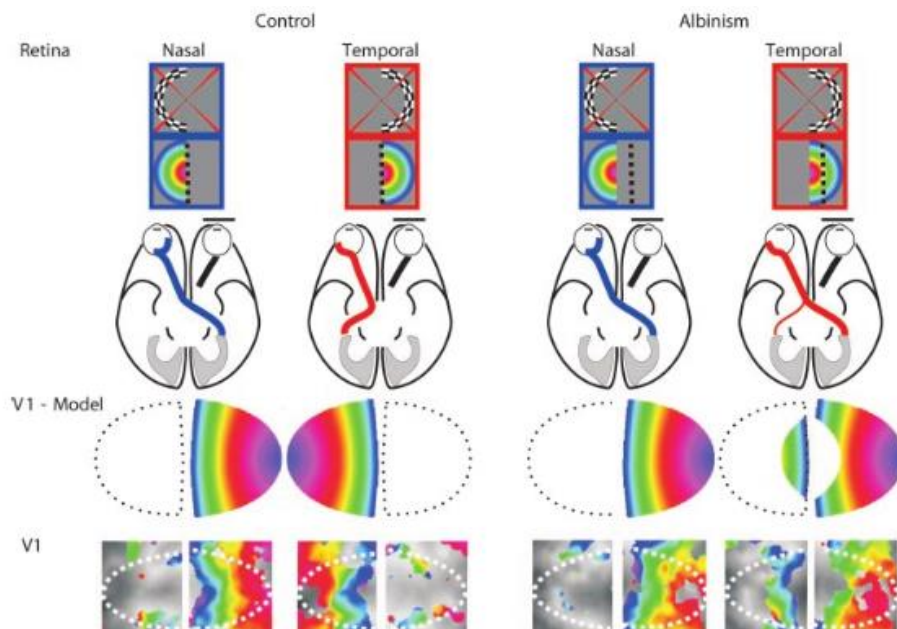


Figura 14 Schema delle proiezioni delle retine nasali e temporali di un occhio in un soggetto controllo (sinistra) e in un soggetto con albinismo(destra)

Questo modello di organizzazione topografica del campo visivo nella corteccia striata dell'uomo albino viene chiamata "*True Albino Pattern*". Negli animali albini sono state trovate altre due modelli di possibili rappresentazioni corticali, chiamati "*Boston Pattern*" e "*Midwestern Pattern*" (Hoffmann, 2015).

- "*Boston Pattern*": in questo modello V1 comprende una serie di mappe retinotopiche contigue che rappresentano sia il campo visivo omologo che quello controlaterale. Questo quadro implica delle alterazioni a livello delle connessioni del corpo genicolato laterale, e dimostra una specie di plasticità pre-corticale.
- "*Midwestern Pattern*": il corpo genicolato laterale in questo caso non mostra delle alterazioni. V1 non viene però stimolata dalle proiezioni del campo visivo ipsilaterale e questo indica la soppressione dell'input anomalo.
- "*True Albino Pattern*": le rappresentazioni della retina temporale e nasale sono in questo caso sovrapposte, speculari, simmetriche e si alternano. Questo dimostra la presenza di colonne di dominanza di emisfero invece che di dominanza oculare. Le proiezioni del CGL rimangono inalterate, il che dimostra una mancata plasticità a questo livello. Il rimodellamento avviene solo nella corteccia striata.

La rappresentazione topografica del campo visivo secondo il modello "*True albino pattern*" è esclusiva nell'uomo, e raramente osservata nelle altre specie di mammiferi; un unico studio (Guillery et al., 1984) lo riporta nei primati. Sembra che i meccanismi di sviluppo che permette alle proiezioni talamocorticali di riorganizzarsi non siano possibili nei primati.

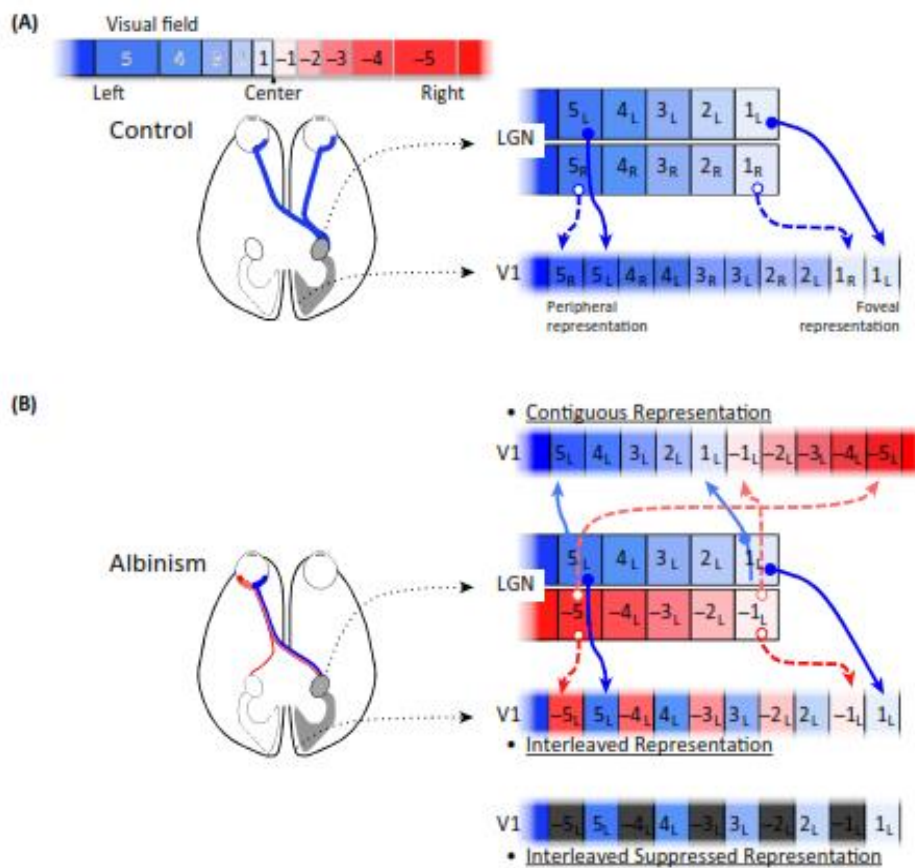


Figura 15 Schema della rappresentazione del campo visivo nella corteccia striata di un soggetto controllo (A) e di un soggetto albino(B). Per il soggetto albino sono schematizzati i tre possibili modelli di proiezione corticale: Boston Pattern o Contiguous Representation; True Albino Pattern o Interleaved Representation; Midwestern Pattern o Interleaved Suppressed Representation.

La risonanza magnetica è stata utile anche per studiare la morfologia della corteccia visiva, che ha rilevato nei soggetti albini dei cambiamenti nello spessore e nella circonvoluzione (von dem Hagen, 2014).

Questi cambiamenti sono stati associati all'ipoplasia foveale e alla riduzione dell'acuità visiva, più che alla disposizione anomala dei tratti ottici. Questo suggerisce che l'anomala rappresentazione del campo visivo non induce cambiamenti strutturali nella corteccia (Bridge, 2014).

CAPITOLO 3

3.1 Correlazioni funzionali

Come illustrato nel capitolo precedente, l'albinismo è associato principalmente ad un'anomala decussazione delle fibre del nervo ottico, che influisce sull'organizzazione retinotopica della corteccia visiva; questa riceve infatti, in addizione al normale input dell'emisfero controlaterale, l'input anomalo dell'emisfero ipsilaterale.

Queste anomalie possono influire sulla visione dei soggetti albinici, sul campo visivo e sono collegate ad alcune problematiche strutturali legate alla malattia.

3.1.1 VEP, anomalie strutturali e visione

È stata riscontrata una correlazione marcata fra l'ampiezza della decussazione anomala delle fibre e alcune caratteristiche cliniche dell'albinismo.

L'anomala decussazione delle fibre del nervo ottico nei soggetti albinici viene rilevata attraverso lo studio dei tracciati rilevati tramite VEP (potenziali visivi evocati). Più sono asimmetrici i tracciati più la decussazione è accentuata. Tramite i VEP si può ricavare anche l'ampiezza della decussazione.

Nello studio di S.E. Dorey sono stati analizzati 40 soggetti con sospetta diagnosi di albinismo. Ad ogni soggetto è stato assegnato un punteggio da 1 a 4, in base alle caratteristiche albinotiche che questo possedeva: ipoplasia foveale, trasparenza dell'iride, ipopigmentazione del fondo oculare e nistagmo. Sono stati poi ricavati i grafici VEPs per ognuno al fine di quantificare l'ampiezza della decussazione.

Confrontando i tracciati e i punteggi dei vari pazienti, è emerso che la correlazione più grande è quella con l'ipoplasia foveale e con la trasparenza iridea.

Da questo studio risulta esserci un legame anche col nistagmo che presentano i soggetti albinici, ma la letteratura propone pareri discordanti a riguardo.

Non sembrano invece esserci correlazioni fra lo spostamento della linea di decussazione, la stereopsi e l'acuità visiva.

Lo studio di Hoffmann (2005) lo ha dimostrato: è stata studiata l'ampiezza della decussazione con i VEP di 16 soggetti albinici e non è stata trovata una correlazione significativa, in particolare, con acuità visiva e nistagmo.

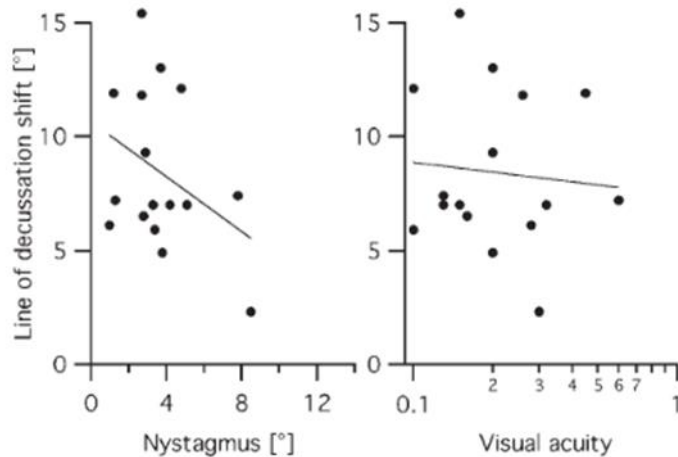


Figura 16 Spostamento della linea di decussazione in funzione del nistagmo e dell'acuità visiva di 16 soggetti con albinismo.

La causa del nistagmo nei pazienti albinici infatti non è del tutto nota, è stata attribuita sia allo sviluppo foveale anomalo ma anche alla decussazione particolare del nervo ottico. Ulteriori studi sono necessari per determinare la causa certa.

3.1.2 Il campo visivo

Il campo visivo è la proiezione ottica della rappresentazione visiva del mondo esterno sulla retina (Kandel 1985).

La retina dei soggetti albinici è però alterata, e questo potrebbe influire sulla normale percezione.

Questo aspetto è stato analizzato da Hoffmann e collaboratori (2006); nel loro studio sono stati rilevati i campi visivi di 15 soggetti albinici con diagnosi confermata tramite lo studio dei VEP, e confrontati con quelli di 6 soggetti sani: il campo visivo di ciascun occhio è stato ricavato tramite la perimetria statica.

Lo scopo era duplice: capire se il campo visivo fosse alterato specialmente nella zona temporale e se la sensibilità della semi-retina nasale fosse uguale a quella temporale.

Come si può notare dalla figura 17, non ci sono difetti nel campo visivo che corrisponde alla retina temporale.

Dallo studio è inoltre emerso che non sono presenti sostanziali riduzioni di sensibilità tra una porzione di retina e l'altra.

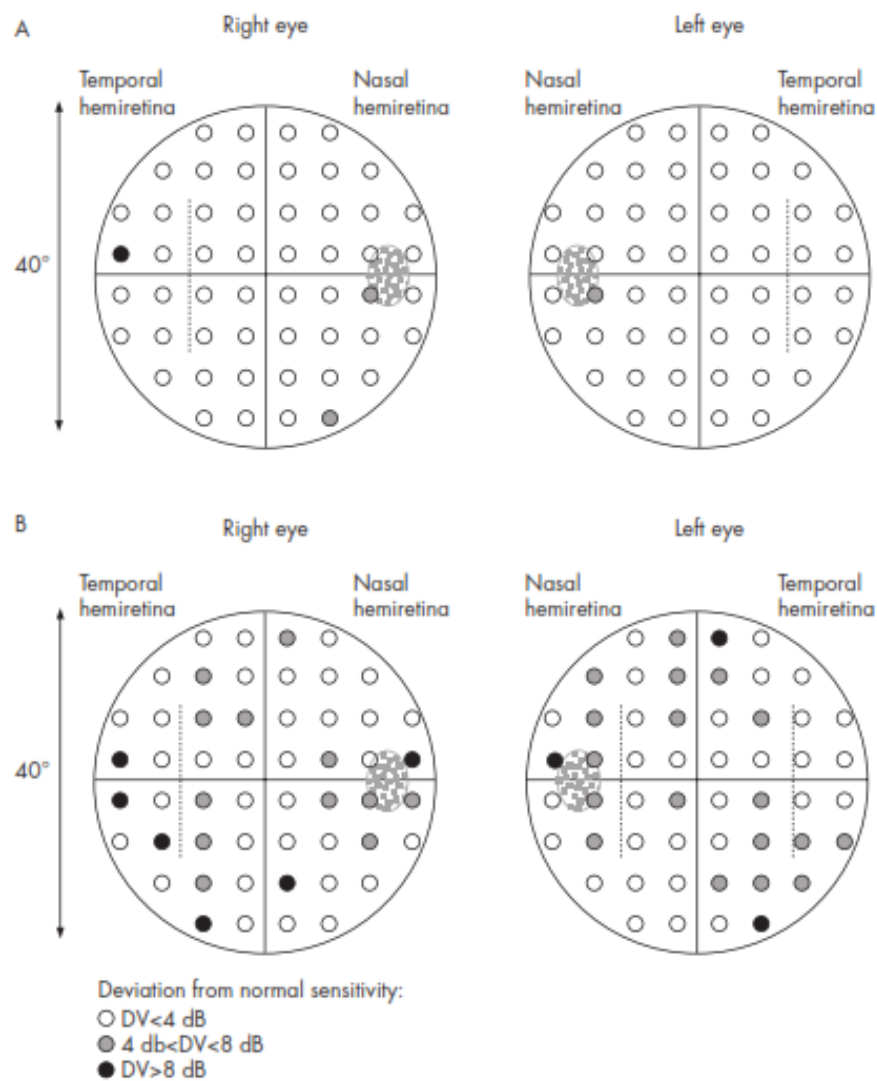


Figura 17 Sensibilità delle retine di 2 pazienti albinici. (A) soggetto con AV di 0,5 e un'ampiezza del nistagmo <1,5°. (B) soggetto con AV di 0,2 e ampiezza del nistagmo >3,5°.

In ogni caso il presente studio analizza un compito visivo semplice, quello della rilevazione di un puntino luminoso in un perimetro statico, e questa capacità non è compromessa. Questo non esclude che compiti visivi più complessi possano essere compromessi dall'anomala rappresentazione corticale dei soggetti albinici.

Compiti visivi più complessi sono per esempio la percezione del movimento, poiché questa capacità richiede l'integrazione dell'informazione da più aree della corteccia visiva: ulteriori studi sono necessari per determinare se questo tipo di funzioni sono alterati o meno dall'anomala rappresentazione legata all'albinismo.

3.2 Approccio optometrico

L'albinismo può essere considerato come una malattia che provoca ipovisione: è possibile utilizzare un approccio optometrico per migliorare la visione, e di conseguenza la qualità di vita, dei pazienti albinici.

3.2.1 Correzione oftalmica

Ametropie importanti sono molto comuni nell'albinismo, sia che si tratti di miopia, di ipermetropia e di astigmatismo.

Andreson e collaboratori (2004) hanno pubblicato uno studio in cui affermano che è possibile migliorare l'acuità visiva nei soggetti albinici attraverso la correzione ottica delle ametropie. L'uso di occhiali migliora l'acuità visiva sia da lontano che da vicino, e aiuta a mantenere l'allineamento degli assi visivi, in modo da ridurre l'ampiezza dello strabismo e del nistagmo. Karlèn e coll. (2019) consigliano inoltre di aggiungere un'addizione da vicino per i bambini con albinismo, poiché hanno rilevato che un supporto accomodativo migliora il confort visivo e la velocità nella lettura.

3.2.2 Filtri e colorazioni

La visione dei colori non sembra essere alterata nell'albinismo e perciò filtri per modulare il contrasto non sono necessari (Summers, 1996).

L'uso di lenti con colorazioni specifiche che filtrano la luce sembra invece avere effetti benefici sulla visione poiché controllando l'illuminazione retinica si riducono gli abbagliamenti e la fotofobia, un problema tipico dei soggetti albinici.

Conclusioni

Le anomalie congenite del sistema visivo si prestano come ottimi modelli per studiare le dinamiche di sviluppo e di plasticità del sistema visivo dell'uomo.

L'albinismo in particolare presenta diverse caratteristiche interessanti da un punto di vista anatomico, psicofisico e optometrico.

La malattia è di tipo autosomico recessivo, ed è legata ad una ridotta produzione della melanina da parte dei melanociti; la melanina è una molecola presente in molte strutture oculari, come per esempio l'iride e l'epitelio pigmentato retinico, con lo scopo di proteggerle dall'abbagliamento.

La mancanza del pigmento rende l'iride dei soggetti albinici molto chiara, in alcuni casi trasparente, e il loro fondo oculare sbiancato. Questo determina una forte fotofobia, e un'esposizione maggiore della retina ai dannosi raggi UV: occhiali da sole e lenti fotocromatiche sono fondamentali per la protezione degli occhi dei pazienti albinici.

La melanina è una proteina fondamentale, oltre che per la protezione, anche per lo sviluppo di alcune strutture oculari: la fovea e il nervo ottico.

La fovea dei soggetti albinici non si differenzia dal resto della retina, non è avascolare e non presenta la normale depressione.

Il nervo ottico presenta invece una decussazione anomala delle fibre temporali, un "*misrouting*": una parte di esse incrocia a livello del chiasma ottico assieme alle fibre che provengono dalle semiretine nasali, cosa che di solito in un soggetto normale non avviene.

Questi due aspetti compromettono l'acuità visiva dei soggetti albinici, che risulta essere in alcuni casi molto ridotta. Inoltre, sembrano portare a problemi visivi tipici correlati alla malattia come il nistagmo.

La causa del nistagmo è comunque ancora molto dibattuta in letteratura: alcuni studiosi la riconducono alla decussazione anomala del nervo ottico, altri escludono questa teoria ipotizzando che il motivo sia il mancato sviluppo foveale. Studi più approfonditi sono necessari per accertarne la causa.

La decussazione anomala delle fibre del nervo ottico impatta anche sulla corteccia visiva, che riceve un input anomalo: ognuno dei due emisferi deve integrare le informazioni provenienti sia dal campo visivo controlaterale che da quello ipsilaterale.

Sappiamo che la corteccia visiva dei soggetti con albinismo non sopprime gli input anomali, ma grazie a meccanismi di plasticità neuronale li riorganizza in un modello chiamato "True Albino Pattern". In questo modo la visione è resa possibile e il campo visivo non è compromesso

L'acuità visiva e la visione binoculare dei soggetti albinici sono migliorabili attraverso la correzione delle ametropie con l'uso di occhiali e lenti a contatto, anche a discapito della debolezza foveale e della difficoltà di integrazione degli stimoli da parte della corteccia visiva. Per questo un accurato esame optometrico è consigliato nei pazienti albinici, soprattutto nei più piccoli.

Probabilmente anche esercizi di visual training potrebbero incrementare le abilità visive: questo è un aspetto interessante da approfondire.

L'esatto processo che regola la plasticità neuronale e lo sviluppo cerebrale degli albinici non è del tutto chiaro, ulteriori studi in futuro sono necessari per approfondire la questione. Analizzando questo aspetto si possono capire i meccanismi che stanno alla base dello sviluppo del cervello dell'uomo e considerare interventi terapeutici mirati per molte malattie neurologiche, siano esse congenite o degenerative.

Bibliografia

Anderson J., Lavoie J., Merrill K., King R.A., Summers C.G.; *Efficacy of Spectacles in Persons with Albinism*; «Journal of AAPOS»; 2004; 8 (6); pp. 515-520.

Bucci (1993), *Oftalmologia*, Società Editrice Universo, Roma.

Bridge, H.; *Changes in Brain Morphology in Albinism Reflect Reduced Visual Acuity*; «Cortex»;2014; 56, pp.64–72.

Creel DJ.; *Visual and Auditory Anomalies Associated with Albinism*; in: *The Organization of the Retina and Visual Sistem*; Kolb H., Fernandez E., Nelson R., editors; Saint Lake City; 2015.

Dorey, S. E., Neveu, M. M., Burton, L. C., Sloper, J. J., & Holder, G. E.; *The Clinical Features of Albinism and their Correlation with Visual Evoked Potentials*; «The British journal of ophthalmology»; 2003; 87(6), pp. 767–772.

Federico J.R., Krishnamurthy K.; *Albinism*; in: StatPearls [Internet]; Treasure Island (FL);2019.

Grønskov K., Ek J., Brøndum-Nielsen K.; *Oculocutaneous Albinism*; «Orphanet J Rare Dis»; 2007; pp.2-43.

Guillery RW, Hickey TL, Kaas JH, Felleman DJ, Debruyne EJ, Sparks (1984) *Abnormal Central Visual Pathways in the Brain of an Albino Monkey (Cercopithecus aethiops)*. «J Comp Neurol»;1984; 226: pp.165-183.

Healey N., McLoone E., Mahon G., Jackson AJ., Saunders KJ & McClelland JF; *Investigating the Relationship between Foveal Morphology and Refractive Error in a Population with Infantile Nystagmus Syndrome*; «Invest Ophthalmol Vis Sci»; 2013; 54: pp. 2934–2939.

Hoffmann M.B., Dumoulin S.O.; *Congenital Visual Pathway Abnormalities: a Window onto Cortical Stability and Plasticity*; «Trends Neurosci»; 2015 Jan;38(1); pp.55-65.

Hoffmann MB., Birgit L., Morland A.B., Schmidtborn L.C.; *Misrouting of the Optic Nerves in Albinism: Estimation of the Extent with Visual Evoked Potentials*; «Invest Ophthalmol Vis Sci.»;2005; 46(10); pp. 3892-3898.

Hoffmann, M. B., Seufert, P. S., & Schmidtborn, L. C.; *Perceptual Relevance of Abnormal Visual Field Representations: Static Visual Field Perimetry in Human Albinism*; «The British journal of ophthalmology»; (2007), 91(4), pp. 509–513.

Hoffmann MB, Tolhurst DJ, Moore AT, et al.; *Organization of the Visual Cortex in Human Albinism*; «J Neuroscience»; 2003;23:89; pp.21–30.

Kandel E.R., Schwartz J.H.;1985; *Principles of Neural Science*; Elsevier Science Publishing Co.; New York.

Karlén, E., Milestad, L. and Pansell, T.; *Accommodation and Near Visual Function in Children with Albinism*; «Acta Ophthalmol»; 2019; 97: pp. 608-615.

Kruijt B., Franssen L., Prick L., van Vliet J.J.M, van den Berg J.M.J., Thomas J. T. P.; *Ocular Straylight in Albinism* «Optometry and Vision Science»;2011; 88: 5; pp. E585-E592.

Marçon CR, Maia M.; *Albinism: Epidemiology, Genetics, Cutaneous Characterization, Psychosocial Factors*; «An. Bras Dermatol»; 2019 ;94(5); pp.503-520.

McAllister J.T; *Arrested Development: High-Resolution Imaging of Foveal Morphology in Albinism*; «Vision research»; 2010;50(8); pp. 810–817.

Recchia F.M. et al.; *Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Foveal Hypoplasia*; «Arch. Ophthal»; 2002; 120; pp. 1587-1588.

Rossetti A., Gheller P; 2013; *Manuale di Optometria e Contattologia*; Zanichelli Editore; Bologna.

Rymer J., Choh V., Bharadwaj S.; *The Albino chick as a Model for Studying Ocular Developmental Anomalies, Including Refractive Errors, Associated with Albinism*; «Exp Eye Res»; 2007; 85: pp. 431–442.

Schmitz B., Schaefer T., Krick C.M., Reith W.,Backens M., Käsmann-Kellner B.; *Configuration of the Optic Chiasm in Humans with Albinism as Revealed by Magnetic Resonance Imaging*; «Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.»; 2003; 44(1); pp.16-21.

Spedick M.J., Beauchamp G.R.; *Retinal Vascular and Optic Nerve Abnormalities in Albinism.*; «J Pediatr Ophthalmol Strabismus»; 1986; 23; pp.58-63.

Summers CG, Knobloch WH, Witkop CJ Jr ;*Hermansky-Pudlak Syndrome: Ophthalmic Findings*; «Ophthalmology»;1988; 95; pp. 545-554.

Summers C.G.; *Vision in Albinism*; «Trans Am Ophthalmol»;1996; Soc.94; pp.1095-1155.

Von dem Hagen, E.A.; *Retinal Abnormalities in Human Albinism Translate into a Reduction of Grey Matter in the Occipital Cortex*; «Eur.J.Neurosci»; 2005; 22; pp. 2475–2480.

Sitografia

www.albinismo.it

