

CHERATOCONO

Il cheratocono è una malattia degenerativa non infiammatoria della cornea ad esordio puberale (tra i 12 e i 15 anni) e generalmente bilaterale.

L'incidenza del cheratocono riportata in letteratura è di 1/2000 casi nella popolazione generale, tuttavia, secondo statistiche più recenti, tali dati appaiono significativamente sottostimati e alla luce della diffusione delle indagini strumentali più sofisticate (OCT, pachimetria, topografia) valori di 1/600 - 1/320 risultano più aderenti alla realtà. Si tratta di una malattia progressiva ad andamento capriccioso e generalmente sporadica, tuttavia esistono forme ereditarie di tipo familiare trasmissibili come carattere dominante nel 10% dei pazienti.

La patologia è più frequente (fino a due volte) nel sesso femminile e si presenta generalmente nella seconda decade di vita; la progressione è graduale e può dopo alcuni anni stabilizzarsi; raramente peggiora dopo i 40 anni; in altri casi invece la progressione è più rapida.

Dal punto di vista refrattivo, il cheratocono è responsabile di un deficit visivo a causa dell'insorgenza di un astigmatismo miopico composto irregolare.

La patologia è fondamentalmente caratterizzata da uno sfiancamento a cono della cornea (il tessuto più anteriore e trasparente dell'occhio), più particolarmente vi sono alterazioni a carico della struttura del collagene corneale, della sostanza intercellulare nonché apoptosi e necrosi cheratocitaria con alterazioni prevalenti o esclusive a carico dello stroma anteriore-intermedio e nella lamina di Bowmann. Tutto questo insieme rende ragione di una cornea strutturalmente e biomeccanicamente "debole".

La diagnosi di cheratocono è posta durante una visita oculistica grazie all'esame che il medico effettua al biomicroscopio e all'oftalmometro, (strumento in grado di misurare la curvatura della superficie anteriore della cornea).

Negli ultimi anni, grazie all'ausilio della topografia corneale, è possibile diagnosticare il cheratocono anche nelle sue forme più iniziali, e seguire la sua evoluzione nel tempo.

Nei casi caratterizzati da maggiore progressione v'è uno sfiancamento della porzione di cornea interessata e, di conseguenza, un assottigliamento del tessuto nella zona dell'apice; a causa di ciò, si può avere una compromissione della trasparenza corneale (leucoma) con un deficit ulteriore del visus. Mentre nelle prime fasi della malattia è possibile ottenere una buona correzione del difetto refrattivo indotto dal cheratocono con un semplice occhiale, in un secondo momento è necessario ricorrere all'uso di lenti corneali a contatto semirigide per correggere l'astigmatismo irregolare ed ottenere un miglioramento dell'acuità visiva.

Quando la correzione con occhiali o lenti a contatto non è più possibile, a causa dell'elevata irregolarità dell'astigmatismo o della intolleranza ad esse è possibile intervenire con il

Cross-Linking corneale, una terapia farmacologica parachirurgica in grado di prevenire la progressione del cheratocono.

Terapia del Cheratocono

Fino a poco tempo non esisteva alcuna terapia in grado di prevenire la progressione del cheratocono e tutte le proposte terapeutiche mini-invasive alternative al trapianto come gli anelli intrastromali (INTACS) erano rivolte esclusivamente alla cura degli effetti refrattivi (astigmatismo e miopia) secondari alla malattia. La recente individuazione di una "terapia etio-patogenetica" del cheratocono come il cross-linking del collagene corneale, ha fortemente ridotto la percentuale dei pazienti che necessitano di trapianto. La tecnica per il trattamento del cheratocono evolutivo è stata introdotta in Italia da qualche anno.

Il "cross-linking" del collagene corneale Riboflavina-UVA indotto, consiste nella fotopolimerizzazione delle fibrille del collagene stromale con lo scopo di aumentare la rigidità e la resistenza alla cherato-ectasia. Agisce attraverso l'attivazione di una sostanza foto-sensibilizzante (riboflavina o vitamina B2) fotoassorbente mediante l'irraggiamento con luce ultravioletta illuminante in stato solido di tipo UVA.

Fin dai primi anni 90' furono effettuati studi di fotobiologia per cercare di individuare "collanti biologici" attivabili con sorgenti termiche o luminose in grado di incrementare la resistenza del collagene stromale giungendo alla comprensione che l'azione collante era mediata da un meccanismo ossidativo indotto dalla liberazione di radicali ossidrilici.

L'idea di questo approccio conservativo per la cura del cheratocono è nata in Germania alla metà degli anni 90' ad opera di un gruppo di ricercatori dell'Università di Dresda guidati da Gregor Wollensak e Theo Seiler con lo scopo di rallentare o bloccare la progressione del cheratocono evitando o ritardando il ricorso alla cheratoplastica. La base di partenza è clinicamente e scientificamente supportata dal fatto che giovani pazienti diabetici non risultavano quasi mai affetti da cheratocono o nei rarissimi casi pre-esistenti all'esordio della malattia diabetica non dimostravano alcuna progressione grazie all'effetto cross-linkante naturale del glucosio il quale induce un incremento della resistenza corneale in questi soggetti mediante glicosilazione delle molecole di collagene (cross-linking chimico).

Possiamo quindi ipotizzare l'esistenza di un cross-linking fisiologico età-dipendente, un cross-linking patologico dismetabolico (diabete medito di tipo 1) ed un cross-linking terapeutico fotobiologicamente indotto.

Le proprietà biomeccaniche della cornea umana normale dipendono fortemente dalle caratteristiche delle fibre collagene, dai legami inter-fibrillari e dalla loro disposizione spazio strutturale. La resistenza biomeccanica della cornea nel cheratocono è ridotta del 50% rispetto alla cornea normale per la riduzione dei legami inter-fibrillari.

La metodica del cross-linking corneale mediante Ribloflavina-UVA è tecnicamente semplice e estremamente meno invasiva di tutte le altre proposte terapeutiche sul cheratocono e l'unica con finalità "patogenetica". Occorre infatti tener presente che la chirurgia del trapianto, lamellare o perforante, è complessa e non scevra da complicanze anche gravi, e inoltre richiede lunghi periodi

riabilitativi.

Rispetto all'altra metodica mini-invasiva degli anelli intrastromali (INTACS), che non è in grado di bloccare la cheratoectasia rivolgendosi esclusivamente alla cura degli effetti refrattivi del cheratocono, il CROSS-LINKING DEL COLLAGENE si rivolge alla prevenzione ed alla cura di alcuni tra i più importanti meccanismi fisiopatologia alla base del cheratocono avendo dimostrato: un effetto di incremento sulla resistenza e sulla stabilità biomeccanica della cornea, un effetto di aumento del diametro fibrillare del collagene, un effetto anticollagenasico, un effetto apoptotico di bonifica dei cheratociti degenerati dello stroma anteriore ed intermedio seguito da un ripopolamento cellulare che parte dagli strati corneali profondi (cellularmente integri). Il processo di fotopolimerizzazione inizia con una deaminazione ossidativa e la formazione di legami fra filamenti di collagene adiacenti contenuti all'interno della stessa fibrilla e la successiva azione di ripopolamento cellulare con cheratociti "sani" provenienti dalla porzione corneale posteriore e periferica della cornea. Questo meccanismo ripopolativo è alla base della durata nel tempo del fenomeno di cross-linking riferito dai colleghi di Dresda, ben superiore al tempo di rinnovamento del collagene corneale che si completa in 24-36 mesi.

Questa durata nel tempo potrebbe essere la chiave di volta del trattamento: nuove cellule cheratocitarie "sane" condizionano la formazione di collagene non patologicamente privo di legami intrafibrillari (quindi normali) che nel lungo periodo rimpiazzano il collagene cross-linkato.

Indicazioni del Cross-linking

Il cross-linking del collagene mediante Riboflavina 0.125% - UVA è consigliabile nelle forme di cheratocono in fase refrattiva (stadio 1 e 2) che stanno progredendo negativamente, il cui peggioramento negli ultimi 6 mesi sia documentabile clinicamente, topograficamente, pachimetricamente (thinnest point Orbscan II), topo-aberrometricamente. Da escludere dal trattamento categoricamente tutti gli occhi con spessore corneale inferiore a 400 micron. Sono inoltre da escludere dal trattamento anche pazienti con grave occhio secco, infezioni corneali in atto e malattie autoimmuni concomitanti.

Da quando abbiamo iniziato nel nostro centro tale tipo di trattamento non solo non abbiamo notato nessuna evoluzione del cheratocono , ma in certi casi abbiamo anche avuto sorprendenti miglioramenti visivi.

Chirurgia del cheratocono

Laddove la terapia con Cross-Linking non è in grado di prevenire la progressione del cheratocono oppure laddove non sia più possibile eseguire tale terapia per l'avanzato stadio del cheratocono si rende necessario ricorrere alla chirurgia.

Diverse sono le soluzioni chirurgiche proposte, ciascuna con vantaggi e svantaggi.

Tra queste possiamo ricordare:

- Anelli intrastromali che, introdotti nello spessore corneale, consentono di uniformarne la

curvatura di superficie.

- Cheratoplastica lamellare, tecnica nella quale una lamella di tessuto corneale di un donatore viene innestata sulla cornea affetta da cheratocono, dopo averne asportato gli strati più superficiali.
- Cheratoplastica perforante, ovvero il trapianto di cornea a tutto spessore.

Il cheratocono rappresenta la maggior causa di trapianto di cornea in Italia. Il numero di trapianti di cornea effettuati in Italia è oggi in continua crescita e si stima che il fabbisogno annuo per la popolazione italiana sia di circa 120/130 trapianti/anno per milioni di popolazione (6.000 interventi annui in Italia secondo i dati della Società Italiana Trapianto di Cornea). L'introduzione recentissima nel campo della microchirurgia laser, del laser intrastromale ha offerto uno strumento tecnologicamente molto avanzato e sofisticato che permette a queste tecniche di essere assai meno invasive e decisamente più prevedibili e sicure.

- **Impianto di anelli intrastromali (INTACS) con laser intrastromale**

Gli inserti intracorneali, detti Intacs, sono piccoli dispositivi fatti di polimetilmetacrilato (PMMA), lo stesso materiale biocompatibile utilizzato per le lenti a contatto e le lenti intraoculari da più di cinquanta anni. Due inserti trasparenti vengono inseriti nello stroma al di fuori della zona ottica centrale per rimodellare la cornea; lo scopo è quello di ridurre o eliminare l'errore miopico e astigmatico. Il grado di correzione è determinato dallo spessore dell'Intacs inserito che è disponibile in cinque misure : 0.25, 0.275, 0.30, 0.325 e 0.35 mm. Più spesso è l'Intacs inserito, maggiore è l'ammontare della correzione. L'introduzione del laser a femtosecondi ha permesso di perfezionare la tecnica chirurgica.

Grazie all'avvento dell' intralaser è possibile infatti creare il tunnel che accoglie gli impianti intrastromali in modo assai meno traumatico rispetto alla tecnica originale che prevedeva, previa suzione elevata, l'uso di un delaminatore meccanico. Inoltre con la tecnica intralaser è enormemente ridotta l'incidenza di possibili complicanze quali l' imprecisa localizzazione del tunnel e l'imperfetta planarità.

La creazione del tunnel con laser a femtosecondi elimina di fatto queste complicanze e permette, in pochi secondi e con una suzione applicata di soli 30-35 mmHg., di creare tunnel di profondità assolutamente conformi a quanto programmato dallo schema preoperatorio.

- **Cheratoplastica lamellare**

L'intervento di cheratoplastica lamellare (DALK) permette di ridare trasparenza e funzionalità alla cornea, sostituendo solo la porzione anteriore (stroma) che è quella malata, lasciando in sito la porzione posteriore (Descemet-endotelio) che è invece integra. Nel cheratocono infatti vi è alterazione solo a carico della stroma anteriore-intermedio e della Bowmann. L'intervento della durata di circa 1 ora, viene effettuato in anestesia locale ambulatorialmente.

Consiste nell'asportazione in un primo tempo , tramite taglienti chirurgici, del tessuto stromale a tutto spessore risparmiando lo strato più interno della cornea. Subito dopo si innesta un'equivalente porzione di cornea di donatore (preparato con microcheratomo dalla Banca degli Occhi) che viene suturata con punti in nylon 10.0, al letto corneale del ricevente. Un'alternativa è quella di eseguire l'intervento di cheratoplastica lamellare mediante laser intrastromale a femtosecondi. Qui la preparazione del letto corneale del ricevente viene effettuata con l'uso del laser. Alla fine, usando il microscopio operatorio, sempre mediante punti nylon 10.0, viene suturato il bottone corneale lamellare trapiantato allo scopo di ripristinare una cornea di forma e spessore normali.

L'aspetto più interessante della cheratoplastica lamellare è che l'endotelio del paziente trapiantato non viene danneggiato, può fungere da barriera immunologica nei confronti del rigetto ed il suo depauperamento cellulare progressivo non è così marcato come accade nella cheratoplastica perforante.

- **Cheratoplastica perforante con laser intrastromale (IEK)**

La cheratoplastica perforante è l'intervento classico di trapianto della cornea. Qui viene trapiantata a tutto spessore la porzione corneale centrale sfiancata e sostituita con una porzione analoga di cornea da donatore messa a disposizione dalla Banca degli Occhi. Un vantaggio del laser a femtosecondi è quello di offrire la possibilità di personalizzare il taglio; grazie al software di controllo, al chirurgo viene data la possibilità di effettuare piani di incisioni precise e corrispondenti al desiderato, creando geometrie di taglio personalizzate, in base alle caratteristiche della cornea del paziente o alle preferenze del chirurgo; ciò con evidenti benefici sui tempi di recupero e sulla qualità del risultato ottenuto.

I vantaggi della procedura con laser a femtosecondi sono rappresentati dalla precisione nella collimazione tra lembo donatore e letto del ricevente, dalla migliore cicatrizzazione secondaria ad una più precisa apposizione e collimazione dei lembi, da un minore traumatismo chirurgico, da una più precoce rimozione della sutura e, dal punto di vista rifrattivo, da un minor induzione di astigmatismo con conseguenti ridotte problematiche di gestione dell'astigmatismo nel postoperatorio.