

CHERATOCONO:

TUTTO QUELLO CHE MI HANNO INSEGNATO A SCUOLA È DIVENTATO OBSOLETO?

Laura Boccardo

Istituto Regionale di Studi Ottici e Optometrici, Vinci, FI

Sommario

La ricerca nel trattamento del cheratocono ha fatto negli ultimi anni notevoli progressi. Durante il Congresso Internazionale sul Cheratocono, che si è svolto a Baiona (Spagna) lo scorso novembre, ricercatori e clinici hanno fatto il punto sulle tecniche più attuali nella diagnosi e nel trattamento di questa patologia corneale. A differenza di ciò che si riteneva in passato, studi recenti dimostrano che nella patogenesi del cheratocono sono coinvolti eventi infiammatori. Per quanto riguarda la diagnostica, l'analisi computerizzata della topografia corneale permette ora una diagnosi sempre più precoce e di seguire con estrema precisione l'evoluzione dell'ectasia nel tempo. Negli ultimi anni, poi, si sono aperte nuove possibilità di trattamento, che mirano a ritardare il più possibile il ricorso al trapianto, o prolungando l'uso delle lenti a contatto, o migliorando la qualità ottica della cornea, o rallentando l'alterazione del tessuto. Fra queste, segnaliamo nuovi tipi di lenti a contatto, trattamenti chirurgici conservativi, come l'inserimento di anelli intrastromali, e irraggiamenti di ultravioletti per rinforzare la trama dello stroma corneale (cross linking). Infine, sono state descritte le più innovative tecniche di cheratoplastica, lamellare e a tutto spessore.

PAROLE CHIAVE

cheratocono, lenti a contatto, anelli intrastromali, cross linking, cheratoplastica

Ho frequentato il corso di ottica e quello di optometria agli inizi degli anni '90. Credo di aver avuto occasione di seguire uno dei migliori corsi disponibili all'epoca in Italia e di avere avuto degli ottimi insegnanti (non lo dico solo perché sono tuttora legata a loro da vincoli di amicizia e affetto). Eppure un paio di mesi fa, in Spagna, mentre partecipavo ai lavori di un congresso sul cheratocono,¹ ho avuto un momento di smarrimento: possibile che tutto quello che mi hanno insegnato a scuola sia diventato obsoleto?

Partiamo dalla definizione classica di cheratocono. Sono andata a cercare in alcuni testi che sono pilastri della scienza optometrica, contattologica e oftalmologica. Krachmer e coll.² in un articolo del 1984, definiscono il cheratocono come "un'ectasia asimmetrica, non infiammatoria e progressiva della cornea, caratterizzata dall'assottigliamento, l'incurvamento e perdita di trasparenza della cornea centrale". Questa definizione è citata da Bennet e Weissman in *Clinical Contact Lens Practice*³ e da

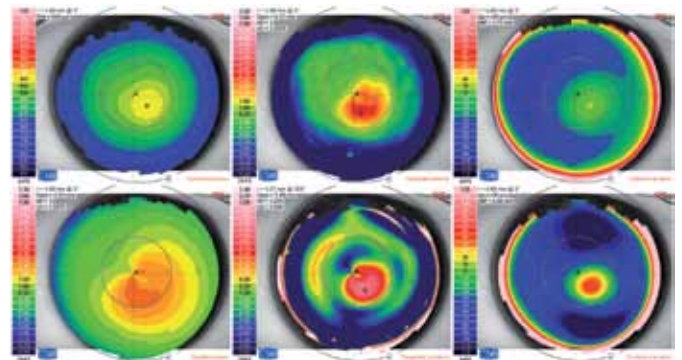


Figura 1

Analisi computerizzata della forma della cornea in un paziente affetto da cheratocono: mappa dello spessore corneale, mappa della curvatura tangenziale della superficie anteriore; mappa di elevazione della superficie anteriore; mappa della curvatura sagittale della superficie anteriore; mappa della curvatura tangenziale della superficie posteriore; mappa di elevazione della superficie posteriore.

Benjamin in *Borish's Clinical Refraction*.⁴ Anche il trattato *Cornea* di Krachmer⁵ classifica il cheratocono come una patologia non infiammatoria. Studi recenti dimostrano invece che nella patogenesi del cheratocono possono essere coinvolti eventi infiammatori e che, in particolare, la

Cheratocono: tutto quello che mi hanno insegnato a scuola è diventato obsoleto?

degenerazione del tessuto corneale è legata all'espressione di mediatori infiammatori, come citochine e MMP-9 (matrix metalloproteinase 9).⁶

Al di là dell'importanza teorica, legata alla semplice definizione di cheratocono, pensare ad un'eziologia infiammatoria della patologia, che è comunque multifattoriale e coinvolge fattori genetici,⁷ potrebbe aprire nuove strade farmacologiche al trattamento, inoltre potrebbe spiegare perché alcuni fattori come lo sfregamento degli occhi sono legati all'insorgenza del cheratocono.⁸ Lo sfregamento degli occhi, infatti, può provocare microtraumi che comportano la comparsa di mediatori infiammatori e, in soggetti predisposti geneticamente, non si ha un'adeguata modulazione della risposta infiammatoria, dando così inizio al danno tissutale, in particolare al livello stromale, che porta all'apoptosi cellulare e all'indebolimento della cornea.⁹

Passiamo ora a parlare della diagnostica. Vent'anni fa il cheratocono si diagnosticava e si graduava basandosi sull'oftalmometria, la schiascopia, la cheratoscopia e l'esame in lampada a fessura.^{10,11} Dopo pochi anni la diffusione della videocheratografia computerizzata come esame di routine per il controllo della cornea ha completamente rivoluzionato la diagnostica del cheratocono.¹² L'analisi computerizzata della topografia corneale ha reso possibile una diagnosi sempre più precoce¹³ e ha permesso di seguire con estrema precisione l'evoluzione dell'ectasia nel tempo.¹⁴ Sistemi esperti sono in grado di eseguire uno screening del cheratocono e quantificarne la gravità.¹⁵⁻¹⁷ Le più recenti tecnologie di tomografia della cornea, basate sulle Schemplflug camera o sulla tomografia a coerenza ottica (OCT), hanno permesso di indagare anche la forma della superficie posteriore della cornea, generando mappe di spessore del tessuto, con livelli sempre più elevati di dettaglio nella descrizione della patologia.¹⁸

Per quanto riguarda il trattamento, "ai miei tempi" mi avevano insegnato che le uniche cose da fare per il cheratocono erano applicare lenti a contatto finché possibile e poi, eventualmente, fare un trapianto di cornea.¹⁹ A quest'ultima soluzione si arriva (ora come allora) o per intolleranza alle lenti a contatto, o per una qualità della visione del tutto insufficiente, o per totale perdita di struttura del tessuto corneale.^{19,20}

Negli ultimi anni si sono aperte diverse possibilità, che mirano a ritardare il più possibile il ricorso a un trapianto, o prolungando l'uso delle lenti a contatto, o migliorando la qualità ottica della cornea, o rallentando l'alterazione del tessuto.

Iniziamo ad analizzare le novità nel campo della contattologia. A parte gli stadi più iniziali, la correzione con lenti a contatto rimane il metodo di elezione per la riabilitazione ottica del cheratocono.^{7,21-24} L'applicazione clas-

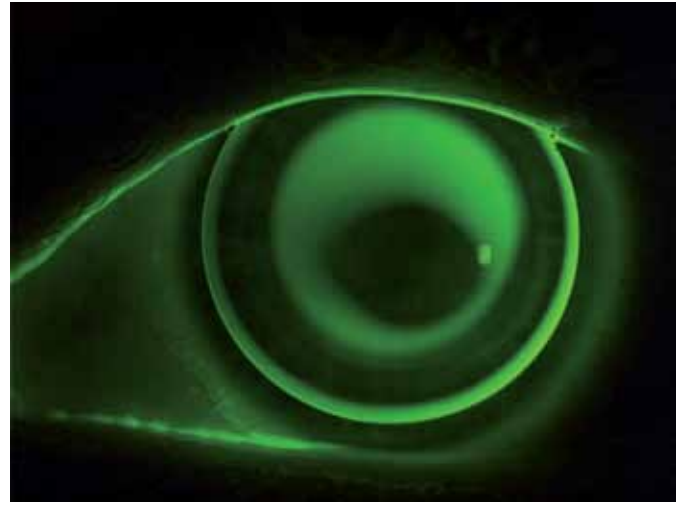


Figura 2
Lente corneale di grande diametro a geometria inversa per cheratocono.



Figura 3
Anelli intrastromali.

sica in caso di cheratocono, prevedeva l'impiego di lenti piccole, curve e con flange molto aperte.²⁵ Gli applicatori si dividevano fra i sostenitori di tre diverse filosofie applicative: appoggio apicale, per chi puntava alla migliore acuità visiva ottenibile; sollevamento apicale, per chi preferiva sacrificare qualcosa nella qualità della visione pur di non toccare l'apice del cono; o appoggio a tre punti, per chi si destreggiava alla ricerca del miglior compromesso.^{21,26-29} Lo sviluppo di materiali iper-gas-permeabili, sia morbidi, sia rigidi, ha rivoluzionato in parte questo approccio. Ora le lenti a contatto possono essere grandi, a volte grandissime, alla ricerca di una zona sana e regolare su cui far appoggiare la lente, al di fuori dell'area interessata dal cono. Lenti RGP a geometria inversa, len-

Cheratocono: tutto quello che mi hanno insegnato a scuola è diventato obsoleto?



Figura 4
Trattamento di cross-linking corneale con Riboflavina e UVA.

ti semisclerali e sclerali, lenti ibride e sistemi compositi morbida+rigida (piggyback) sono impiegati per ottenere contemporaneamente un confort migliore, una buona qualità visiva e il rispetto della superficie oculare. Si è capito che quel che danneggia l'epitelio, creando abrasioni e opacità, non è la pressione della lente, ma piuttosto lo sfregamento: le lenti vengono applicate in modo da avere un movimento estremamente ridotto, mentre un adeguato apporto di ossigeno è garantito attraverso il materiale, invece che grazie al ricambio lacrimale (come per le lenti morbide).³⁰ Oltre il classico set da cheratocono, il moderno applicatore ha numerose cartucce in più per prolungare l'uso delle lenti a contatto nel paziente affetto da cheratocono.

Contrariamente da quanto sperato in passato,^{31, 32} allo stato attuale non ci sono evidenze che l'applicazione di lenti a contatto da sola sia in grado di rallentare la progressione di un cheratocono evolutivo.³³

Quando la qualità della visione non è più soddisfacente con lenti a contatto, alcune tecniche di chirurgia conservativa permettono di regolarizzare la cornea, posticipando il trapianto.³⁴ Prima fra tutte l'impianto di anelli intrastromali, che permettono di mettere in tensione la zona ottica della cornea, regolarizzandone la superficie.¹⁷

L'impianto di segmenti intrastromali consiste nell'inserimento di uno o due segmenti semianulari in PMMA nello spessore corneale. Scopo primario dell'intervento è ripristinare una forma più regolare della cornea, riducendone la deformazione delle porzioni centrali, quelle corrispondenti alla pupilla, e di stabilizzare il più possibile il quadro evolutivo attraverso un'azione di sostegno meccanico. Di solito l'intervento consente un miglioramento sia della visione a occhio nudo, sia di quella corretta con

occhiale o lente a contatto. Sono disponibili diversi tipi di anellini, con diversi spessori e raggi di curvatura, per calibrare l'appiattimento della cornea a seconda dell'entità del cono. La scelta del numero, del tipo e delle dimensioni dei segmenti è la fase cruciale per il buon esito della chirurgia. Purtroppo non esistono nomogrammi standardizzati capaci di una prevedibilità accettabile e la qualità del risultato si correla direttamente con l'esperienza del chirurgo. La tecnica è reversibile e non pregiudica un eventuale successivo ricorso al trapianto; mentre, solitamente, l'applicazione di lenti a contatto su una cornea con un impianto intrastromale risulta più problematica. Ancor più straordinaria è l'idea di poter influire sull'evoluzione stessa della patologia. La diagnosi precoce è diventata importante, perché esiste la possibilità di sottoporre la cornea affetta da cheratocono ad un trattamento che blocca o almeno rallenta la progressione dell'ectasia.³⁵ Negli ultimi dieci anni è stato sviluppato un metodo di rinforzo dell'impalcatura proteica della cornea (le lamelle di collagene), definito cross-linking corneale.^{36, 37}

Il cross-linking è una tecnica mutuata dalla scienza dei polimeri plastici, dove è da tempo utilizzata al fine di aumentare la robustezza meccanica di materiali sintetici con varie metodiche chimico-fisiche, ad esempio la vulcanizzazione della gomma, per ottenere pneumatici duri e durevoli. Altre branche della medicina la utilizzano con successo: ad esempio l'odontoiatria, per indurre l'amalgama delle otturazioni, e la cardiocirurgia, . La sua applicazione sulla cornea dei pazienti affetti da cheratocono ha mostrato di rinforzare la struttura proteica stromale, aumentando i collegamenti incrociati (cross-links) tra le molecole di tropocollagene, cioè gli agganci naturali, una sorta di ponti all'interno delle molecole proteiche che costituiscono l'impalcatura connettivale della cornea e che risultano deboli o assenti nel cheratocono. Il cross-linking ha l'obiettivo di rallentare, possibilmente fermare, la progressione del cheratocono.^{38, 39} Il trattamento non fa regredire il cheratocono e in genere non migliora la qualità della visione, ma intende stabilizzarla. Il cross-linking prevede l'instillazione di vitamina B2 (riboflavina) in collirio e l'irradiazione della cornea con raggi ultravioletti di tipo A a basso dosaggio. Si può effettuare solo finché la cornea ha uno spessore superiore ai 400 micron, per evitare che gli UV possano danneggiare l'endotelio. È consigliato in tutti i casi in cui il cheratocono manifesta una progressione, in particolare nei pazienti giovani e giovanissimi. Il cross-linking è un trattamento relativamente sicuro, in quanto presenta una bassa incidenza di complicanze,³⁹ e inoltre non pregiudica la possibilità di portare lenti a contatto. Attualmente sembrano promettenti alcune combinazioni fra cross-linking e altre tecniche.³⁴ Per esempio, pare che un ulteriore effetto di rafforzamento del tessuto corneale possa

Cheratocono: tutto quello che mi hanno insegnato a scuola è diventato obsoleto?

derivare da una combinazione di anelli intrastromali e cross-linking, mentre il tentativo di rendere permanente il modellamento corneale ottenibile con l'ortokeratologia non sembra consentire i risultati sperati.⁴⁰

Arriviamo infine al trapianto di cornea. Anzi ai trapianti di cornea, dato che sono oggi disponibili diverse tecniche, che prevedono impianti più o meno profondi.³⁴ La cheratoplastica lamellare anteriore rimuove quantità più o meno rilevanti di tessuto originario (in genere si tende ad andare il più profondo possibile), sostituendole con lembi di tessuto variamente lavorati. Questo permette di preservare l'endotelio del paziente, riducendo i rischi di scompenso corneale. Purtroppo le irregolarità, che si creano a livello dell'interfaccia fra il letto e il tessuto donato, spesso portano a una qualità della visione inferiore rispetto alla "vecchia" cheratoplastica perforante. Ma perché darsi tanto da fare per procrastinare o scongiurare il ricorso alla cheratoplastica perforante? Il trapianto, a differenza di quanto a volte promesso ai pazienti, non può essere considerata una soluzione definitiva, in quanto in qualsiasi momento può verificarsi un rigetto o uno scompenso della cornea donata: secondo il Registro australiano dei trapianti di cornea,⁴¹ che raccoglie ormai più di 22.000 casi, solo il 50% delle cheratoplastiche supera i quindici anni e solo il 30% supera i vent'anni. Inoltre, anche dopo il trapianto, il 72% dei pazienti necessita un qualche tipo di correzione, percentuale che sale all'86% dopo dieci anni. Purtroppo spesso applicare le lenti a contatto dopo la cheratoplastica è più difficile che sul cheratocono.

Tenendo conto di tutte queste considerazioni, viene da domandarsi come mai ancora tanti pazienti giovani vengono sottoposti a trapianto di cornea ai primi segni di intolleranza delle lenti a contatto tradizionali: forse incontrano qualcuno che è rimasto ai tempi della scuola? Poniamoci quindi il problema di capire per quanto tempo le nostre conoscenze rimangano effettivamente attuali. In campo informatico la frase "Ogni cosa che sai sarà obsoleta entro cinque anni" è diventata ormai un aforisma. Probabilmente si potrebbe estendere questo concetto a tutti gli ambiti della conoscenza scientifica. Per questo motivo non ci possiamo esimere da un continuo aggiornamento delle nostre conoscenze.

"Ora qui, per restare nello stesso posto, devi correre più velocemente che puoi. Se vuoi arrivare da qualche parte, devi correre due volte più veloce." (Lewis Carroll, *Attraverso lo specchio e quel che Alice vi trovò*, Cap.2)

Ringraziamenti

Si ringrazia Antonio Calossi per le figure 1, 2 e 3. Si ringrazia Cosimo Mazzotta per figura 4.

Abstract

Research on the treatment of keratoconus has gained significant ground over the last years. Last November, during the International Congress on Keratoconus (Baiona, Spain), a pool of researchers and clinicians reviewed the new developments on diagnosis and treatment of this corneal ectasia. Recent studies demonstrate that inflammatory events are involved in the aetiology of keratoconus. The analysis of computerized videokeratography allows an early diagnosis and an accurate follow up of the pathology. New treatment opportunities succeed in delaying the keratoplasty, either extending the use of contact lenses, or achieving better optical quality of corneal surface, or slowing the degeneration of the tissue. Now we can fit new kinds of contact lenses, perform conservative surgeries, as intrastromal ring segment insertion, and perform UV cross-linking treatments to strengthen the corneal stroma. New techniques of lamellar and penetrating keratoplasty are available too.

Bibliografia

1. Congreso de Queratocono (<http://www.congresoqueratocono.com>) Parador de Baiona, Pontevedra. Spagna; 2010.
2. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28:293-322.
3. Bennett ES, Weissman BA. *Clinical contact lens practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. Benjamin WJ, Borish IM. *Borish's clinical refraction*. 2nd ed. St. Louis, Mo.: Butterworth-Heinemann/Elsevier; 2006.
5. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
6. Lema I, Sobrino T, Duran JA, Brea D, Diez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol* 2009;93:820-824.
7. Romero-Jimenez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:157-166; quiz 205.
8. Karsenas AG, Ruben M. Aetiology of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 1976;60:522-525.
9. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea* 2009;28:607-615.
10. Leibowitz HM. Cheratocono. In: Leibowitz HM (ed), *Malattie della Cornea Diagnosi Clinica e Trattamento*. Roma: Verduci Editore; 1986:101-121.
11. Nordan LT. Keratoconus: diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clin* 1997;37:51-63.
12. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg* 1989;5:400-408.
13. Maguire LJ, Bourne WM. Corneal topography of early keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1989;108:107-112.
14. Maguire LJ, Lowry JC. Identifying progression of subclinical keratoconus by serial topography analysis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:41-45.
15. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated

Cheratocono: tutto quello che mi hanno insegnato a scuola è diventato obsoleto?

- keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2749-2757.
16. Calossi A. Screening mediante videocheratografia computerizzata. *Il Cheratocono*. Canelli (AT): Edizioni SOI, Fabiano Editore; 2004:114-117.
 17. Lovisolo CF, Calossi A, Ottone AC. Intrastromal insert in keratoconus and ectatic corneal disorders. In: Lovisolo CF, Fleming JF, Pesando PM (eds), *Intrastromal Corneal Ring Segments*. Canelli (AT): Fabiano Editore; 2002:95-170.
 18. Swartz T, Marten L, Wang M. Measuring the cornea: the latest developments in corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:325-333.
 19. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* 1994;101:439-447.
 20. Smiddy WE, Hamburg TR, Kracher GP, Stark WJ. Keratoconus. Contact lens or keratoplasty? *Ophthalmology* 1988;95:487-492.
 21. Zadnik K, Barr JT. *Diagnosis, contact lens prescribing, and care of the keratoconus patient*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1999.
 22. Garcia-Lledo M, Feinbaum C, Alio JL. Contact lens fitting in keratoconus. *Compr Ophthalmol Update* 2006;7:47-52.
 23. Lim N, Vogt U. Characteristics and functional outcomes of 130 patients with keratoconus attending a specialist contact lens clinic. *Eye (Lond)* 2002;16:54-59.
 24. Bilgin LK, Yilmaz S, Araz B, Yuksel SB, Sezen T. 30 years of contact lens prescribing for keratoconic patients in Turkey. *Cont Lens Anterior Eye* 2009;32:16-21.
 25. Edrington TB, Barr JT, Zadnik K, et al. Standardized rigid contact lens fitting protocol for keratoconus. *Optom Vis Sci* 1996;73:369-375.
 26. Mandell RB. *Contact lens practice*. 4th ed. Springfield, Ill., U.S.A.: Thomas; 1988.
 27. Phillips AJ, Stone J. *Contact lenses: a textbook for practitioner and student*. 3rd ed. London ; Boston: Butterworths; 1989.
 28. Leung KK. RGP fitting philosophies for keratoconus. *Clin Exp Optom* 1999;82:230-235.
 29. McMonnies CW. Keratoconus fittings: apical clearance or apical support? *Eye Contact Lens* 2004;30:147-155.
 30. Calossi A. Large diameter reverse geometry lenses in keratoconus and keratectasia. *Global Specialty Lens Symposium*. Las Vegas; 2009.
 31. Kemmetmuller H. Contact lenses and keratoconus. *Contacto* 1962;6:188-193.
 32. Bier N. The treatment of keratoconus. A personal analysis. *Contact Lens J* 1991;19:219-226.
 33. Mandell RB. Contemporary management of keratoconus. *Int Contact Lens Clin* 1997;24:43-55.
 34. Tan DT, Por YM. Current treatment options for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:284-289.
 35. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:356-360.
 36. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-627.
 37. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Paracorneal therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:837-845.
 38. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:796-801.
 39. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol* 2010;149:585-593.
 40. Calossi A, Romano F, Ferraioli G, Romano V. Orthokeratology and riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Emmetropia* 2010;1:126-131.
 41. Williams KA, Lowe MT, Bartlett CM, Kelly L, Coster DJ. The Australian Corneal Graft Registry. 2007 Report. Adelaide: The Commonwealth Department of Health and Ageing; 2007.

Autore corrispondente: Laura Boccardo
Email: laura.boccardo@alice.it