



**Politecnico
di Torino**

Politecnico di Torino

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica
A.A. 2024/2025
Sessione di Laurea Ottobre 2025

Cross-Linking corneale: analisi delle tematiche biotecnologiche correlate

Relatrice:

Ing. Giulia Grisolia

Correlatori:

Prof. Umberto Lucia
Dott.ssa Mariarosa Astori

Candidata:

Arianna Stella

Abstract

Il cheratocono è una patologia corneale bilaterale degenerativa che nei casi più gravi porta alla perdita della vista. Ad oggi l'unico intervento risolutivo consiste nel trapianto di cornea, intervento complesso e con decorso clinico difficile.

Il cross-linking corneale (CXL) è una metodologia interventistica introdotta negli ultimi anni e viene utilizzato per rallentare l'avanzamento di questa patologia corneale. Costituisce una valida alternativa al trapianto, soprattutto se effettuato negli stadi iniziali della malattia. È una procedura chirurgica a bassa invasività che ha lo scopo di rinforzare il tessuto corneale sfruttando le proprietà della riboflavina (o vitamina B2) che tramite l'utilizzo della luce UV permette la formazione di nuovi legami tra le fibre corneali.

La valutazione della progressione della malattia avviene tramite l'utilizzo di mappe topografiche acquisite tramite il topografo e il pachimetro corneale.

Nonostante l'intervento di cross-linking sia stato riconosciuto come un metodo efficace, la variabilità nella risposta clinica dei pazienti sottoposti a CXL suggerisce l'esistenza di fattori prognostici ancora non del tutto chiariti. Tra questi, lo spessore corneale sembra avere un ruolo importante sia in termini di sicurezza della procedura, sia in relazione all'efficacia a medio termine.

Lo scopo di questo studio è stato valutare l'associazione tra parametri pachimetrici e variazioni topografiche dopo il trattamento con CXL in pazienti affetti da cheratocono.

Sono state analizzate le cornee di cinquantadue pazienti operati presso il Dipartimento di Oculistica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria.

I pazienti sono stati divisi secondo gli stadi di avanzamento della malattia (scala di Krumeich) e sono stati acquisite le mappe topografiche e gli indici cheratometrici dei pazienti prima dell'intervento un mese un mese dopo l'intervento e sei mesi dopo l'intervento.

Per ciascun paziente è stata calcolata la variazione dei principali parametri cheratometrici rispetto al basale e sono state condotte analisi statistiche per valutare le possibili associazioni con lo spessore corneale.

L'analisi ha mostrato, a sei mesi dal trattamento, una tendenza generale alla stabilizzazione dei parametri topografici, con differenze osservate tra i diversi stadi di cheratocono. Lo spessore corneale preoperatorio è risultato un elemento potenzialmente influente sulla risposta al CXL, con un ruolo distinto tra spessore minimo e medio.

In conclusione, lo studio suggerisce che la pachimetria possa rappresentare una variabile di rilievo nella valutazione prognostica degli esiti del cross-linking corneale. La considerazione combinata dello spessore corneale e dei parametri cheratometrici potrebbe contribuire a migliorare la selezione dei pazienti e ad ottimizzare la predittività del trattamento.

Sommario

1. Anatomia e fisiologia dell'occhio.....	4
1.1. Struttura dell'apparato visivo.....	4
1.1.1. Anatomia della cornea.....	7
1.2. Generalità sui mezzi diottrici	8
1.2.1. Struttura e Funzione dei Mezzi Diottrici Oculari.....	10
1.2.2. Caratteristiche ottiche della cornea	11
1.3. Difetti refrattivi	12
2. Capitolo 2: Patologia corneale – Il cheratocono.....	15
2.1. Il cheratocono: definizione e classificazione	15
2.1.1. Eziopatogenesi	17
2.1.2. Segni clinici ed epidemiologia.....	20
2.2. Strumenti di diagnosi del cheratocono.....	22
2.2.1. Topografia e pachimetria corneale.....	22
2.2.2. Tomografia corneale	23
2.2.3. Tomografia a coerenza ottica (OCT)	25
2.2.4. Sirius: topografo e tomografo corneale.....	27
3. Capitolo 3: Mappe topografiche	29
3.1. Mappe di curvatura	29
3.2. Indici topografici.....	31
3.2.1. Indici di sommario	32
3.2.2. Cheratometrie.....	33
3.2.3. Asfericità corneale	33
3.2.4. Analisi refrattiva.....	34
3.2.5. Screening del cheratocono	35
4. Capitolo 4: Interventi per la cura del cheratocono.....	36
4.1. Occhiali e lenti a contatto.....	36
4.2. Anelli corneali intrastromali	38
4.3. Lenti intraoculari fache	39
4.4. Cheratoplastica.....	41
5. Capitolo 5: Cross-Linking Corneale.....	42
5.1. Principi del cross-linking corneale.....	42
5.2. Procedure di intervento	43
6. Capitolo 6: Analisi delle tematiche biotecnologiche associate al cross linking corneale.....	49

6.1.	Criteri di selezione dei pazienti e degli indici topografici	49
6.2.	Analisi degli indici cheratometrici	55
6.3.	Variazioni dello spessore corneale dopo CXL	66
6.4.	Discussione dei risultati	76
Conclusioni		78
Riferimenti		79
Appendice: tabelle.....		83

1. Anatomia e fisiologia dell'occhio

L'occhio è l'organo principale dell'apparato visivo e ha il compito di ricevere e trasmettere stimoli luminosi al cervello. Ha forma sferica e una struttura organizzata in tuniche. Al suo interno si trovano i mezzi diottrici: elementi trasparenti che permettono la rifrazione della luce. L'occhio è inoltre dotato di muscoli e strutture accessorie che ne garantiscono protezione e movimento. In questo capitolo verranno analizzate in particolare la cornea e i mezzi diottrici oculari, fondamentali per il corretto funzionamento visivo.

1.1. Struttura dell'apparato visivo

La forma del bulbo oculare può essere paragonata a quella di una sfera con un diametro di circa 24 mm. È composto da tre sottili tonache; partendo da quella più esterna a quella più interna troviamo: la *tonaca fibrosa* che nella parte posteriore si chiama **sclera**, mentre la porzione anteriore prende il nome di **cornea**; la *tonaca vascolare* o *uvea* è la tunica intermedia, mentre quella più interna è la *tonaca nervosa* o *retina*. (1)

La tunica più esterna è la **sclera**: una robusta membrana opaca di colore bianco. Il tessuto sclerale è organizzato in fibre di collagene organizzate ortogonalmente tra loro e in maniera stratificata l'una sull'altra.

Data la particolare organizzazione delle sue fibre, la sclera risulta opaca e impenetrabile alla luce (1); essa svolge inoltre una funzione strutturale (1), contribuendo al mantenimento della forma del bulbo oculare e offrendo punto di ancoraggio ai principali muscoli estrinseci dell'occhio.

Nella parte anteriore la sclera è rivestita dalla **congiuntiva**, che si arresta al limite con la cornea.

Nella parte anteriore dell'occhio troviamo la cornea: essa ha la forma di una piccola calotta sferica, del diametro di circa 12 mm, è spessa 0,5-0,6 mm nel centro, e 1,2 mm nelle zone periferiche. (1)

Le fibre collagene sono disposte in maniera più ordinata e organizzata, creando una superficie perfettamente trasparente; questa disposizione permette alla luce di attraversare il tessuto.

Pur essendo priva di vasi sanguigni, caratteristica fondamentale per mantenere la sua trasparenza e funzionalità ottica, è riccamente innervata da fibre sensitive. (2)

A livello della faccia posteriore della cornea è presente la **camera anteriore**: lo spazio tra la cornea e l'iride; il liquido presente al suo interno si chiama *umore acqueo*. (2) (Fig. 1.1, estratta da (3))

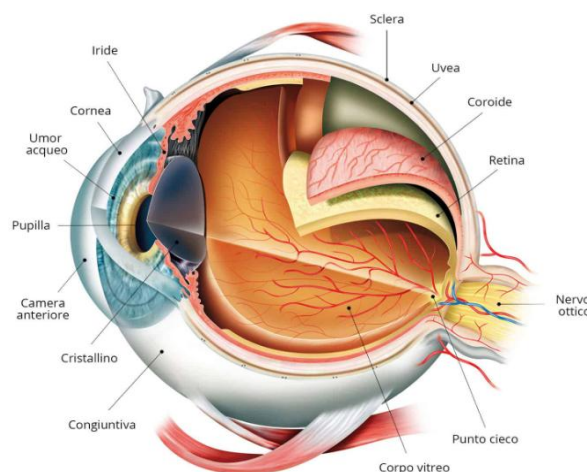


Figura 1.1 Anatomia dell'occhio

La **tonaca vascolare**, o **uvea**, è la tunica intermedia. È una membrana connettivale ricca di vasi nella quale si distinguono tre parti: posteriormente la *coroide*, nella parte anteriore invece sono presenti il *corpo ciliare* ed infine *l'iride*. (1) (Fig.1.2 estratta da (4))

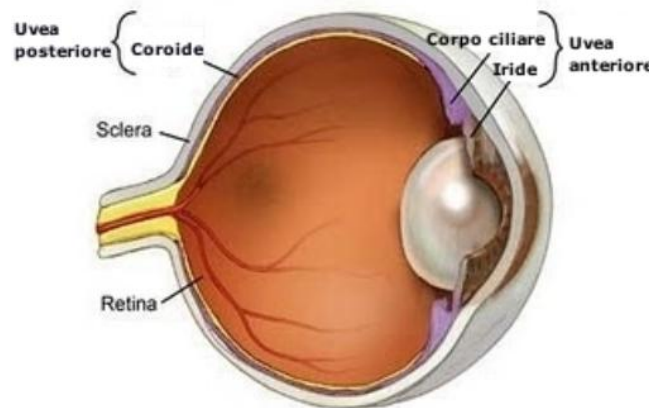


Figura 1.2 Focus sull'uvea, è possibile distinguere l'uvea anteriore costituita da corpo ciliare e iride, da quella posteriore costituita dalla coroide.

La **coroide** è unita alla sclera nella parte posteriore. È costituita da un insieme di fibre collagene ed è ricca di vasi che provvedono alla nutrizione di tutto il bulbo oculare.

Il **corpo ciliare** è la continuazione diretta della coroide in corrispondenza della parte anteriore, ha forma anulare e aderisce esternamente alla sclera, mentre internamente è rivestito dalla parte non nervosa della retina. (1)

Nella parte esterna del corpo ciliare è contenuto il *muscolo ciliare*, un anello di muscolatura liscia che con la sua contrazione e rilasciamento modifica la convessità del **cristallino** modificandone le proprietà diottriche. Questo permette l'accomodazione e quindi la messa a fuoco degli oggetti. (4)

L'**iride** è la parte anteriore della tonaca vascolare e ha forma di corona circolare. È composta da una fine muscolatura ed è ricca di vasi sanguigni; si contrae e si rilascia come il diaframma di una macchina fotografica. (1) Il forame al centro si chiama **pupilla**.

Queste due strutture regolano la quantità di luce che entra nelle parti più interne, in particolare dove si trova la retina. L'iride è ricca di pigmento a base di melanina: maggiore sarà la quantità di melanina, più l'iride assumerà un colore che dall'azzurro, caratteristico di un'iride senza pigmento, arriverà al marrone scuro. (2) Tra l'iride e il dispositivo sospenditore del cristallino si delimita la *camera posteriore*, anche questa contenete l'umor acqueo. (1)

La **tonaca nervosa**, o **retina**, è la membrana più interna dell'occhio, aderisce alla tonaca vascolare ed arriva fino al margine pupillare dell'iride. È la parte neurosensoriale dell'occhio, essa contiene i fotorecettori: neuroni specializzati nella trasduzione dello stimolo luminoso.

È costituita da una *parte ottica* (la retina nervosa) che è provvista di fotorecettori e altri neuroni e una *parte cieca*, priva di cellule nervose. La parte ottica riveste internamente la coroide, mentre la parte cieca riveste il corpo ciliare e l'iride. (1)

La retina appare come una lamina di colore rosso aranciato (Fig. 1.3, estratta da (5)), che presenta nel fondo la *papilla del nervo ottico* dalla quale si irradiano i vasi retinici. Lateralmente al polo

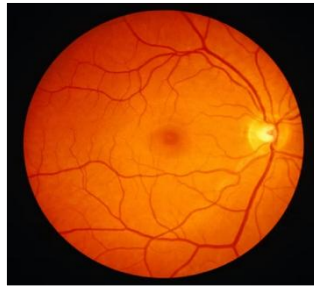


Figura 1.3 Immagine della retina e della fovea

posteriore è evidente una piccola area ellittica di circa 2mm di diametro, di colore rosso bruno: la *macula lutea*, che presenta una depressione al centro chiamata *fovea centralis*. (1)

I **fotorecettori**, elementi fondamentali del processo visivo, si suddividono in **coni** e **bastoncelli** (6), entrambi sono connessi a un complesso sistema di cellule nervose organizzate in più strati. Queste cellule svolgono funzioni di elaborazione, integrazione e trasmissione dell'impulso visivo generato a partire dalla stimolazione luminosa. (Fig. 1.4)

I coni sono circa 5 milioni (1), hanno una densità elevatissima nella zona della macula e sono gli unici presenti nella fovea. I bastoncelli sono circa 100 milioni (1) e si distribuiscono nelle restanti parti della retina. (2)

Entrambi i fotorecettori hanno lo scopo di trasformare la luce in segnale elettrico ma agiscono in modo differente: i coni sono i responsabili della visione diurna e della percezione dei colori. Esistono tre diverse tipologie di coni, ognuna delle quali è sensibile ad una determinata lunghezza d'onda corrispondente ai colori principali: rosso, verde e blu. (7)

I bastoncelli invece sono responsabili della visione notturna (7) e percepiscono la luce solo in bianco e nero.

Quando i fotorecettori vengono stimolati da una radiazione luminosa si attiva un complesso processo biochimico. All'interno della cellula si genera un piccolo impulso elettrico che si propaga lungo la sua fibra nervosa e si trasmette attraverso la rete neuronale della retina. Il segnale elaborato e modulato durante il suo percorso giunge infine alle *cellule gangliari*, (2) le quali rappresentano il punto di partenza delle fibre nervose che formano il nervo ottico e che condurranno l'informazione visiva fino al cervello.

Questo meccanismo, estremamente rapido e preciso, è anche energeticamente molto dispendioso. Affinché ci possa essere una rigenerazione continua è essenziale il supporto della coroide (2) che, come detto in precedenza, è un tessuto riccamente vascolarizzato e che quindi contribuisce ad apportare nutrienti fondamentali alla retina.

Lo spazio situato nella parte posteriore rispetto al cristallino (1) è costituito dal *corpo vitreo* sostanza gelatinosa che funge da supporto alla struttura oculare.

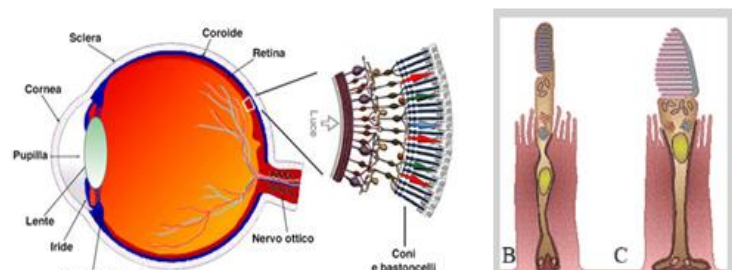


Figura 1.4 Immagine delle principali strutture oculari (A) con focus sui coni (C) e bastoncelli (B) (6)

1.1.1. Anatomia della cornea

La cornea è parte anteriore della tunica fibrosa dell'occhio. La faccia anteriore è convessa e asimmetrica (8), in quanto il meridiano verticale è più curvo di quello orizzontale. La faccia posteriore è concava e presenta un raggio di curvatura uniforme e simmetrico su tutti i meridiani. Il margine anteriore è circolare e delimita l'attacco della cornea alla sclera; questo margine prende il nome di *limbus corneo-sclerale*. (8)

Possiamo immaginare la cornea come costituita da anelli concentrici. Partendo dall'esterno verso l'interno troviamo: la zona paramarginale, la zona intermedia e la zona ottica, posta nella zona centrale, che ha un diametro di circa 3-4 mm. (8)

Vista in sezioni la cornea mostra cinque strati (Fig. 1.5, estratta da (9)), dall'esterno all'interno troviamo:

- Epitelio
- Membrana di Bowmann
- Stroma
- Membrana di Descemet
- Endotelio

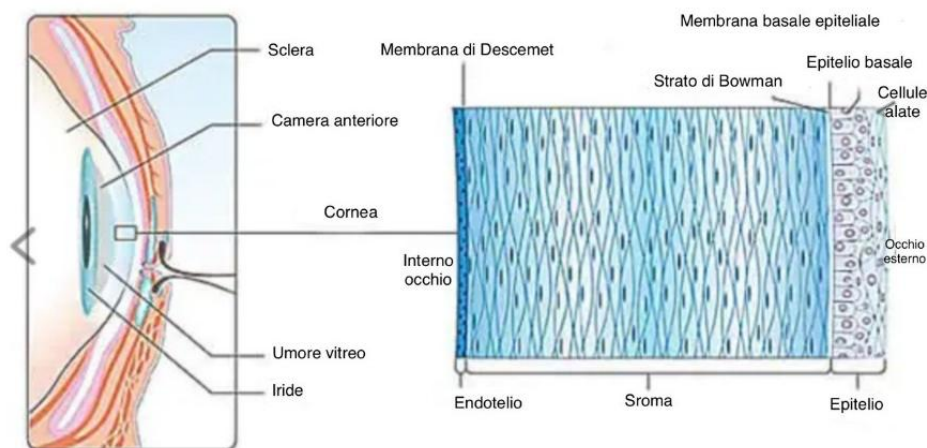


Figura 1.5 Suddivisione degli strati corneali: partendo dall'occhio esterno: epitelio, membrana di Bowmann, stroma, membrana di Descemet, endotelio

L'**epitelio** è ricoperto esternamente dal liquido lacrimale sotto forma di film ed è costituito da tre ordini di cellule: uno strato superficiale, uno strato intermedio e uno basale. (8) L'epitelio della cornea è in grado di regolare attivamente il passaggio dell'acqua dall'interno della cornea verso l'esterno (8). Questa funzione è molto importante perché permette di mantenere una normale idratazione del tessuto sottostante. Un danno epiteliale può alterare questa funzione, trasformando la membrana in una struttura inerte che consente un passaggio incontrollato dei liquidi dall'esterno all'interno. L'epitelio, inoltre, possiede marcate capacità rigenerative. (8)

La **membrana di Bowmann** è spessa circa 12 μm ed è costituita da fibrille di collagene e da mucopolisaccaridi acidi (8); ha la funzione di membrana inerte, infatti non ha proprietà rigenerative; presenta piccoli fori da cui passano dei piccoli rami nervosi. (8)

Lo **stroma**, che rappresenta la quasi totalità dello spessore corneale, è in gran parte costituito da lamelle di fibre collagene disposte parallelamente alla superficie esterna. Le cellule corneali

specifiche prendono il nome di *cheratociti* e per la loro forma stellata caratterizzata da prolungamenti che raggiungono le cellule vicine, formano una vera e propria struttura reticolare. (8)

La **membrana di Descemet** è formata dalla secrezione delle cellule endoteliali, ha uno spessore variabile a seconda dell'età (alla nascita risulta essere molto sottile: $3\text{-}4\mu\text{m}$, mentre in vecchiaia aumenta il suo spessore $20\text{-}25\mu\text{m}$). È costituita da collagene fibrillare. (8)

L'**endotelio** è la porzione più interna della cornea ed è a contatto con l'umor acqueo, è costituito da un unico strato di cellule spesse circa $5\mu\text{m}$ e larghe $20/25\mu\text{m}$. La sua funzione principale è quella di barriera, impedendo il passaggio passivo di liquidi e sostanze dall'umor acqueo allo stroma: è una vera e propria barriera attiva. (8)

1.2. Generalità sui mezzi diottrici

Qualsiasi mezzo in grado di rifrangere la luce prende il nome di *diottro* (8). Si possono distinguere i diottri in semplici, se è presente una sola superficie rifrangente, e composti se vi sono più superfici rifrangenti (8).

Per quanto riguarda le finalità di questo studio ci focalizzeremo sull'analisi delle caratteristiche del **diottro semplice sferico simmetrico**.

Il **diottro sferico** è un sistema ottico costituito da due mezzi trasparenti e omogenei con indice di rifrazione diverso, separati da una superficie sferica. (10)

Un diottro delimita due regioni dello spazio: un'*area reale* o *spazio oggetto*, in cui si trovano gli oggetti prima della rifrazione, e un'*area virtuale* o *spazio immagine*, (Fig. 1.6) dove si formano le immagini dopo il passaggio della luce attraverso la superficie.

In base alla direzione e al comportamento dei raggi luminosi, il diottro può avere un effetto convergente (positivo), se i raggi rifratti tendono a convergere nello spazio immagine, oppure un effetto divergente (negativo), se i raggi divergono nello spazio immagine. (8)

Di seguito vengono analizzate le caratteristiche principali di un diottro sferico.

L'**angolo di campo** è l'angolo compreso tra i due raggi condotti dal **centro di curvatura (C)** agli estremi della calotta sferica.

L'**asse ottico principale** (o asse di simmetria) è la retta che passa per il centro di curvatura della superficie e rappresenta l'asse di simmetria del sistema. (8)

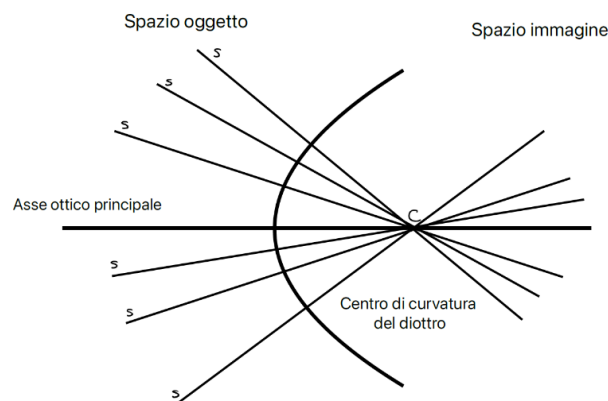


Figura 1.6 Schematizzazione di un diottro sferico. Il diottro delimita due regioni: lo spazio immagine e lo spazio oggetto.

Inoltre, è possibile distinguere due fuochi: il **fuoco principale o fuoco oggetto (F_1)** è un punto nello spazio oggetto, da cui partono i raggi che, dopo la rifrazione, escono paralleli all'asse ottico. Il **fuoco**

immagine o fuoco secondario (F_2) è il punto nello spazio immagine in cui convergono i raggi che entrano nel diottro paralleli all'asse ottico. (10)

Distanze focali: La **prima distanza focale (f_1)** è la distanza tra il primo fuoco e il vertice (punto di intersezione dell'asse ottico con il centro della calotta sferica) del diottro. La **seconda distanza focale (f_2)** è la distanza tra il secondo fuoco e il vertice. (10) (Fig. 1.7)

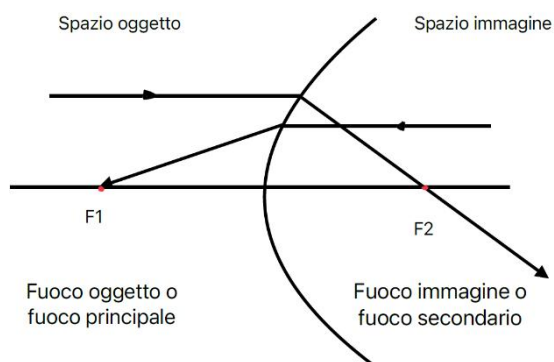


Figura 1.7 Rappresentazione del fuoco immagine e del fuoco oggetto.

Possiamo quindi introdurre la formula dei *fuochi coniugati* (8) che mette in relazione le distanze focali con gli indici di rifrazione dei due mezzi tramite il raggio di curvatura del diottro:

$$\frac{n}{a} + \frac{n_1}{b} = \frac{n - n_1}{R}$$

a e b sono le distanze focali, n e n_1 sono gli indici di rifrazione.

Per costruire un'immagine attraverso un diottro, è necessario considerare due raggi fondamentali: uno che passa per il centro di curvatura del diottro (che, essendo perpendicolare alla superficie, non subisce deviazione) e uno parallelo all'asse ottico principale, che dopo la rifrazione passerà per il fuoco immagine del diottro. (8) Il punto immagine si trova nel punto di intersezione di questi due raggi. Se questa intersezione avviene nello spazio immagine (dalla parte opposta rispetto all'oggetto), l'immagine sarà reale; se avviene nello spazio oggetto (dalla stessa parte dell'oggetto), sarà virtuale. (8)

1.2.1. Struttura e Funzione dei Mezzi Diottrici Oculari

L'occhio umano è definito un sistema diottrico, cioè un sistema ottico costituito da un insieme di lenti convergenti caratterizzate da differenti indici di rifrazione, il cui scopo è quello di focalizzare i raggi luminosi sulla retina. (11)

I mezzi di rifrazione che la luce attraversa durante il suo percorso verso la retina comprendono: cornea, umore acqueo, cristallino e corpo vitreo. (1) La trasparenza di queste strutture è fondamentale, poiché consente una corretta messa a fuoco delle immagini, riducendo al minimo la perdita di intensità luminosa.

L'anatomia della cornea è stata trattata precedentemente, quindi in questa sezione ci focalizzeremo sulle strutture di rifrazione restanti.

Il **cristallino** è una lente biconvessa perfettamente trasparente, posta subito dietro l'iride, ha un diametro di circa 10 mm e la faccia anteriore meno convessa di quella posteriore. (1)

È rivestito da una capsula elastica costituita da fibre collagene. È mantenuto nella sua sede naturale da una rete di filamenti chiamati zonula che permettono anche la messa a fuoco tramite il rilassamento o la tensione del muscolo ciliare. (12)

L'**umore acqueo** è un liquido trasparente e incolore che riempie la camera anteriore e la camera posteriore dell'occhio. Trasuda dai capillari dei processi ciliari.

Il **corpo vitreo** occupa la cavità del bulbo oculare posteriormente al cristallino e rappresenta circa quattro quinti del volume totale del bulbo. Si presenta come una massa gelatinosa circondata da uno strato più denso (la *membrana vitrea*) che è a diretto contatto con la membrana limitante interna della retina. (1) Al suo interno è attraversato, in senso antero-posteriore, da un sottile canale chiamato *canale ialoideo*, che si estende dalla papilla del nervo ottico fino al polo posteriore del cristallino. La composizione del corpo vitreo include un reticolo di sottilissime fibrille, simili a quelle collagene, immerse in una matrice gelatinosa ricca di acido ialuronico. (1)

L'ottica dell'occhio umano può essere paragonata a quella di una macchina fotografica. Analizzando il funzionamento di quest'ultima è facile trovare parallelismi tra le varie componenti.

Una macchina fotografica possiede un insieme di lenti che formano un'immagine invertita e rovesciata dell'oggetto sulla pellicola fotosensibile (8) o sul sensore.

Considerando le varie componenti della macchina fotografica è possibile vedere un parallelismo: la cornea è la parte più esterna del processo e quindi può coincidere con l'*obiettivo* della fotocamera. (7) Essa è inoltre l'elemento con maggior potere di rifrazione dell'occhio, di circa 43 diottrie. (13)

Il cristallino invece ha un potere diottrico inferiore (tra 13 e 26 D) (8) ma ha la capacità di messa a fuoco degli oggetti e quindi può essere assimilato all'*autofocus* (3). La maggior parte di questa capacità di accomodazione deriva dai cambiamenti di forma del cristallino. I differenti livelli di accomodazione sono legati da una maggior curvatura del cristallino. L'occhio rilassato ha una lunghezza focale maggiore e la messa a fuoco è ottimale per gli oggetti più lontani, mentre un occhio accomodato ha una lunghezza focale inferiore e quindi migliore per la visione da vicino (8).

La pupilla e l'iride sono il *diaframma*. La particolarità di questi due elementi è infatti quella di allargarsi e restringersi in base alle condizioni luminose esistenti. Quindi, proprio come il diaframma, dosano la quantità di luce per permettere una corretta esposizione della scena. (3)

La dimensione dell'apertura definisce anche la *profondità di campo* e l'insieme delle qualità ottiche. (8) Una piccola apertura aumenta la profondità di campo rispetto ad una grande apertura.

Le palpebre decidono il tempo di posa dei nostri occhi; quindi, possono essere associate all'*otturatore* della fotocamera. (3)

La retina corrisponde al *sensore* o alla *pellicola fotosensibile*. (3) L'immagine formata sulla retina può essere definita in relazione al punto di fissazione che si suppone essere sulla fovea. (8) La

stimolazione della retina da parte della luce diffusa viene ridotta dalla sclera che riflette la maggior parte della luce incidente che quindi non colpisce direttamente la cornea e il cristallino; anche la coroide assorbe la quasi totalità della luce che riesce ad entrare (8). Questi sono entrambi dei meccanismi importanti che riducono l'effetto della luce diffusa con conseguente riduzione del contrasto.

I coni e i bastoncelli rappresentano i vari pixel che costituiscono il sensore della macchina fotografica. (3)

1.2.2. Caratteristiche ottiche della cornea

La porzione di cornea interessata nei fenomeni ottici è la parte centrale, di diametro circa 4 mm, chiamata *zona ottica*. Considerando il raggio di curvatura e l'indice di rifrazione è possibile calcolare il potere diottrico delle superfici. Questi valori sono stati ricavati dall'occhio *schematico di Gullstaard*, che è una buona approssimazione per ricavare i valori diottrici di una 'cornea standard'. (14)

L'indice di rifrazione della cornea (n_c) è di 1.376, mentre quello dell'umor acqueo/vitreo (n_{acqueo}) di 1.366.

Il raggio di curvatura anteriore (R_a) è di 0.0077 m, il raggio di curvatura della superficie posteriore (R_p) è di 0.0068 m.

Applicando la formula dei fuochi coniugati, e considerando $n_a=1$ (indice di rifrazione dell'aria) calcoliamo il potere diottrico della superficie anteriore $D1$:

$$D1 = \frac{n_c - n_a}{R_a} = \frac{1.376 - 1}{0.0077} = +48.83 D$$

Analogamente per la superficie posteriore $D2$:

$$D2 = \frac{n_{acqueo} - n_c}{R_p} = \frac{1.336 - 1.376}{0.0068} = -5.88 D$$

Per ottenere il valore complessivo delle capacità diottriche, va tenuto conto dello spessore ristretto della cornea (8), che possiamo indicare con δ .

Delta è dato dal rapporto tra lo spessore corneale (Sc) centrale (circa 0.5mm) e l'indice di rifrazione della cornea (n_c) per il potere diottrico delle due superfici.

$$D1D2 = D1 - D2 + \delta = 48.83 - 5.88 + 0.00036337 * 48.83 * 5.88 = +43.05 D$$

È interessante notare che, se la cornea fosse immersa nell'aria il valore del potere diottrico della superficie posteriore sarebbe di -55.36 Di, con un valore globale $D1D2$ di -5.55. L'effetto positivo del diotro è dato dall'indice di rifrazione dell'umor acqueo, che, anche se ha un valore vicino a quello dell'aria ha un grande impatto sul calcolo finale del potere diottrico oculare.

1.3. Difetti refrattivi

Per visus, o **acutezza visiva**, si intende la capacità dell'occhio di distinguere, ad una determinata distanza, un carattere o un simbolo o un disegno la cui altezza sottenda un angolo di 5° ed il cui tratto (dettaglio caratterizzante) sottenda un angolo di 1° ; è questo l'angolo minimo (o del minimo separabile) al quale due punti sono ancora riconoscibili come separati tra loro. (15)

L'acutezza visiva viene espressa in scala decimale in cui si ha una visione normale se si raggiungono i 10/10 di visus.

L'occhio **emmetrope** (Fig. 1.8, (16)) è caratterizzato da un visus naturale di 10/10 senza uso di lenti correttive. I raggi luminosi che provengono da una distanza infinita convergono in maniera naturale sulla retina permettendo una visione normale.

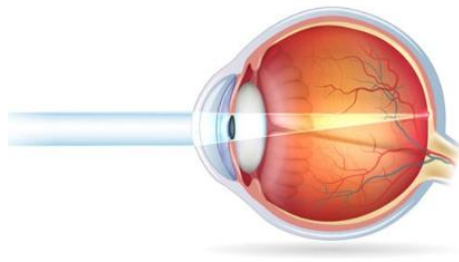


Figura 1.8 Occhio emmetrope

I difetti refrattivi o **ametropia**, sono tutte quelle condizioni in cui l'occhio devia dalla condizione naturale. Solitamente il punto focale si trova davanti o dietro il piano retinico causando una visione sfocata o distorta. Le ametropie possono essere statiche: miopia, ipermetropia e astigmatismo e dinamiche: presbiopia, legata al processo di accomodazione. (15)

Nella **miopia** (Fig 1.9) i raggi luminosi vanno a fuoco in un punto che si trova davanti alla retina perché la lunghezza assiale dell'occhio è più lunga rispetto che nella condizione normale oppure in altri casi è dovuto al fatto che la cornea ha una curvatura troppo piccola.

Si ha una visione sfocata degli oggetti lontani ma quelli vicini possono essere visti in maniera chiara. Solitamente esordisce in età scolare e si arresta intorno ai 25 anni in concomitanza con la fine dello sviluppo; infatti, i difetti di rifrazione miopici nei bambini spesso aumentano fino a che il bambino non termina la fase di crescita. (17)

Per correggere la miopia si usano lenti concave-negative, le quali hanno la capacità di divergere il fuoco, dei fasci luminosi, sulla retina. (15)

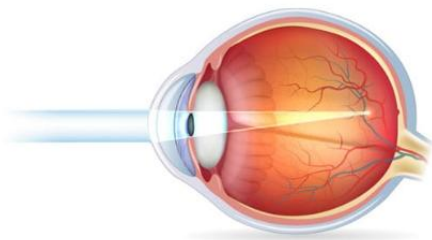


Figura 1.9 Occhio miope (16)

Nell'**ipermetropia** (Fig. 1.10) (17) i raggi luminosi vanno a fuoco in un punto che si trova dietro alla retina, a causa dell'asse antero-posteriore oculare più corto, dovuto ad un incompleto allungamento del bulbo che normalmente si risolve durante l'adolescenza. In altri casi potrebbe essere dovuto al fatto che la cornea ha un raggio di curvatura più grande del normale.

Negli adulti, sia gli oggetti vicini che quelli lontani appaiono sfocati. I bambini e i giovani adulti con ipermetropia lieve possono essere in grado di vedere chiaramente grazie alla capacità di accomodazione. Per correggere l'ipermetropia, si usano lenti positive convesse che permettono di far convergere i fasci luminosi sul piano retinico. (15)

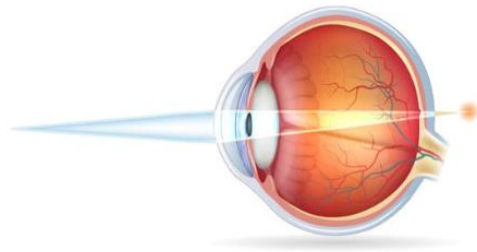


Figura 1.10 Occhio ipermetrope. (16)

Nell'**astigmatismo** (Fig.1.11) (17) la curvatura non-sferica della cornea o del cristallino fa sì che i raggi di luce di diverso orientamento vengano messi a fuoco in punti diversi della retina.

Quando un diotro non possiede lo stesso potere su tutti i meridiani sulla retina non si forma un punto ma un'immagine complessa definita "conoide di Sturm". (15)

L'astigmatismo viene distinto in regolare ed irregolare. Nell'astigmatismo regolare sono presenti due assi ortogonali fra loro. Se il meridiano con potere maggiore è quello verticale, si avrà un astigmatismo secondo regola, al contrario, quando il potere diottrico è maggiore sul meridiano orizzontale, l'astigmatismo viene definito contro regola. Una cornea fatta in questo modo ha una forma ovale, definita **torica**. (18)

La qualità imperfetta dell'immagine di questo sistema ottico può essere efficacemente corretta da una lente torica (astigmatica) che andrà ad annullare gli effetti di sfocatura derivanti da questa curvatura che si discosta da quella sferica, ideale per ottenere un'immagine nitida, puntiforme.

Nell'**astigmatismo irregolare** gli assi non sono perpendicolari fra loro.

Un'altra caratteristica dell'astigmatismo irregolare è quella di avere una curvatura che cambia nello stesso meridiano; ad esempio, prendendo in esame il meridiano verticale avremo una curvatura diversa nella parte inferiore rispetto a quella superiore.

L'astigmatismo irregolare normalmente non è congenito ma potrebbe insorgere nel tempo.

Le cause possono essere varie: traumi, infezioni corneali, interventi chirurgici, sindrome da occhio secco, oppure il **cheratocono**, che è l'esempio tipico ed anche la manifestazione più seria di astigmatismo irregolare.

Per correggere l'astigmatismo semplice si usano le lenti cilindriche. Le lenti lungo un asse non hanno potere refrattivo mentre sono concave o convesse lungo l'altro asse. (17) Nel caso di astigmatismo composto la correzione avviene tramite l'associazione delle lenti cilindriche alle lenti sferiche. (15)

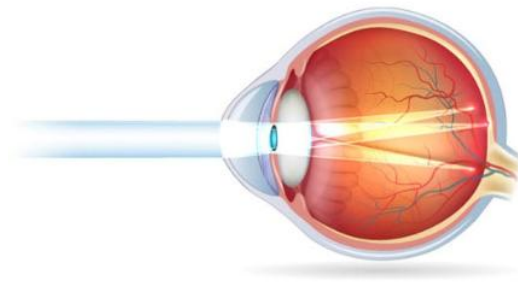


Figura 1.11 Occhio astigmatico. (16)

La **presbiopia** (Fig. 1.12) è un'ametropia dinamica correlata alla perdita della capacità del cristallino di cambiare forma per focalizzare oggetti vicini, a causa dell'età. Solitamente è una patologia che insorge superati i 40/50 anni. Per correggere il difetto si usa una lente convessa positiva per permettere la visione corretta da vicino. (17)

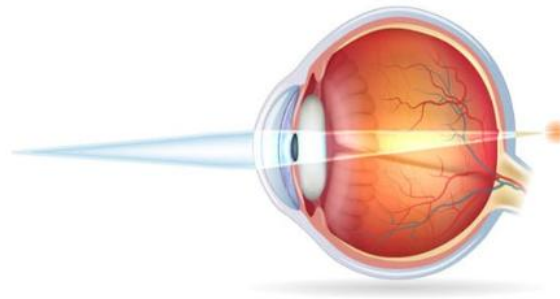


Figura 1.12 Occhio con presbiopia (16)

2. Patologia corneale – Il cheratocono

Il cheratocono (KC) è una patologia corneale degenerativa e progressiva caratterizzata da un progressivo assottigliamento e da una deformazione della cornea che, perdendo la sua normale conformazione sferica, tende ad assumere una forma conica. Questa alterazione strutturale determina un peggioramento della qualità visiva, in quanto provoca astigmatismo irregolare e miopia, rendendo spesso insufficiente la correzione con occhiali tradizionali. L'esordio della malattia si manifesta generalmente in età adolescenziale o nei primi anni dell'età adulta, con una progressione variabile che può arrestarsi spontaneamente o, al contrario, evolvere fino agli stadi più avanzati.

Il KC è una condizione complessa e multifattoriale, in cui interagiscono fattori genetici, biochimici, biomeccanici e ambientali. L'indebolimento della matrice stromale e l'aumento dello stress ossidativo determinano una riduzione della resistenza corneale, favorendo il progressivo sfiancamento.

Il decorso del cheratocono e l'impatto sulla funzione visiva rendono fondamentale una diagnosi precoce, che oggi si avvale di tecniche avanzate di topografia e tomografia corneale, in grado di rilevare le alterazioni anche negli stadi iniziali.

L'evoluzione delle conoscenze sulla biomeccanica corneale e lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche, come il cross-linking corneale, hanno permesso di ampliare le possibilità di trattamento, con l'obiettivo principale di stabilizzare la patologia e rallentarne la progressione.

2.1. Il cheratocono: definizione e classificazione

Il cheratocono (19) è una condizione patologica non infiammatoria della cornea caratterizzata da assottigliamento e protrusione, che induce astigmatismo irregolare e miopia portando ad un'alterazione della qualità della visione (20). Si tratta di una patologia bilaterale e asimmetrica, spesso contraddistinta da un'evoluzione progressiva, portando la cornea ad assumere una forma conica. (Fig. 2.1, estratta da (21))

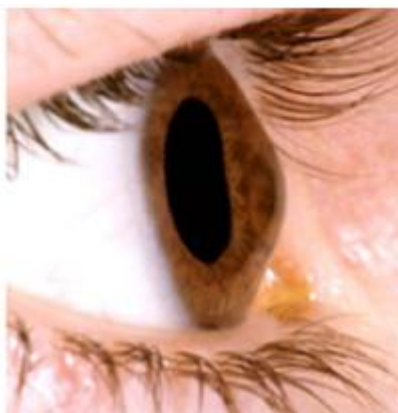


Figura 2.1 Occhio affetto da cheratocono avanzato, è possibile osservare la protrusione del cono

L'esordio e l'evoluzione della malattia sono molto variabili, essa colpisce sia uomini che donne, prevalentemente in età adolescenziale e giovanile. (22)

Il cheratocono può essere classificato secondo diversi parametri, a seconda della posizione, della morfologia, della curvatura corneale e dello spessore della cornea.

Lo strumento principale che viene utilizzato per la diagnosi del cheratocono è il topografo, che permette di ricavare i parametri fondamentali per la diagnosi della malattia, tra cui le mappe topografiche corneali.

La malattia viene suddivisa in stadi, solitamente quattro a seconda della gravità dei sintomi e a quanto essa è progredita.

Facendo una classificazione basata sulle mappe topografiche, quindi sulla condizione della cornea, si può distinguere (23):

- **Cheratocono lieve:** nella topografia corneale tutti i punti della mappa hanno una curvatura inferiore a 45 diottrie. Il cono può manifestarsi in qualsiasi area della cornea, sebbene sia più frequentemente localizzato nella porzione inferiore, con una leggera deviazione nasale.
- **Cheratocono moderato,** la curvatura corneale raggiunge valori compresi tra 50 e 55 diottrie o superiori. In questa fase, la topografia evidenzia una maggiore intensità delle gradazioni cromatiche, indicativa di un accentuato dislivello tra le diverse zone corneali, segno di una progressiva irregolarità della superficie.
- **Cheratocono avanzato** è caratterizzato da una curvatura corneale che supera le 55 diottrie in tutta l'area del cono. In questa fase si osserva una colorazione delle mappe topografiche più omogenea, segno di un sollevamento globale e uniforme della zona interessata, con perdita della distinzione tra i diversi livelli del cono.

La classificazione di Melin prende in considerazione lo spessore corneale apicale e fa una classificazione in gradi:

- **Grado Sub-Clinico:** spessore apicale $>500\ \mu\text{m}$
- **Grado 1:** spessore apicale $500\text{-}450\ \mu\text{m}$
- **Grado 2:** spessore apicale $450\text{-}400\ \mu\text{m}$
- **Grado 3:** spessore apicale $400\text{-}360\ \mu\text{m}$
- **Grado 4:** spessore apicale $360\text{-}320\ \mu\text{m}$
- **Grado 5:** la cornea presenta delle zone cicatriziali, spessore apicale $< 320\ \mu\text{m}$

Infine, vi è la classificazione di Amsler-Krumeich, che tra le più utilizzate e anche quella di riferimento per questo studio. Questa classificazione valuta lo spessore corneale, la curvatura della cornea e l'astigmatismo (24).

- **Stadio I.** Aumento di eccentricità corneale, assenza di cicatrici, la cornea assume una curvatura $<48\text{D}$ e uno spessore $>500\ \mu\text{m}$.
Il livello di astigmatismo è $<5\text{D}$.
- **Stadio II.** Assenza di cicatrici, la cornea assume una curvatura compresa tra i $48\text{-}53\text{D}$ e uno spessore $>400\ \mu\text{m}$.
Il livello di astigmatismo è compreso tra $5\text{-}8\text{D}$;
- **Stadio III.** Assenza di cicatrici, la cornea assume una curvatura tra $53\text{-}55\text{D}$ e ha uno spessore $200\text{-}400\ \mu\text{m}$.
Il livello di astigmatismo è compreso tra $8\text{-}10\text{D}$;
- **Stadio IV.** Presenta cicatrici, la cornea assume una curvatura $>55\text{D}$ e uno spessore $<200\ \mu\text{m}$.
Il visus non è migliorabile con lenti correttive.

2.1.1. Eziopatogenesi

Le cause e i meccanismi di sviluppo del cheratocono sono ancora poco chiari e continuano ad essere fonte di studio.

Nonostante le numerose ricerche, l'eziopatogenesi del KC rimane tutt'oggi poco chiara, e si ipotizza un'origine multifattoriale in cui interagiscono componenti ambientali, genetiche, biomeccaniche ed enzimatiche.

L'assottigliamento corneale, che è tra le principali caratteristiche del cheratocono, sembra derivare dalla perdita di componenti strutturali della cornea, ma il motivo per cui ciò si verifica non è ad oggi ancora chiaro. La cornea può assottigliarsi per vari motivi tra cui: presenza di meno lamelle di collagene del normale, meno fibrille di collagene per lamella, un più stretto impacchettamento delle fibrille di collagene o varie combinazioni di questi fattori (20). Queste condizioni possono derivare da una formazione difettosa di costituenti extracellulari del tessuto corneale, dalla distruzione di componenti precedentemente formati, da una maggiore distensibilità del tessuto corneale con fibre di collagene o lamelle di collagene scorrevoli, o da una combinazione di questi meccanismi.

Tra i **fattori ambientali** attualmente riconosciuti figurano l'uso di lenti a contatto, lo sfregamento cronico degli occhi e le allergie oculari.

Diversi studi hanno evidenziato un'associazione tra allergia, atopia e cheratocono, con una percentuale compresa tra l'11% e il 30% (25). Tuttavia, i dati disponibili non sono del tutto concordi, dato che alcune ricerche che confermano un legame significativo e altre lo mettono in discussione.

Il trauma meccanico è un ulteriore elemento frequentemente richiamato nella patogenesi del KC. Lo sfregamento oculare, in particolare, è considerato uno dei principali fattori di rischio, ma anche in questo caso ci sono opinioni discordanti su questo tema.

È possibile concludere che lo sfregamento oculare e l'uso di lenti rigide agiscano come fattori ambientali in grado di favorire la progressione del KC in soggetti geneticamente predisposti.

Per quanto riguarda le anomalie **biochimiche**, vengono riportati studi con evidenze contrastanti. Molti studi hanno riscontrato un'alterata regolazione dei proteoglicani, che si trovano principalmente a livello dello stroma.

I proteoglicani (Fig. 2.2) sono delle macromolecole organiche costituite da un asse proteico di piccole dimensioni e a cui sono legate delle catene di glicosamminoglicani. (26) Essi hanno un ruolo fondamentale nel garantire la coesione e la resistenza meccanica della matrice extracellulare e nel fornire la corretta disposizione delle fibrille, fondamentale per la trasparenza della cornea.

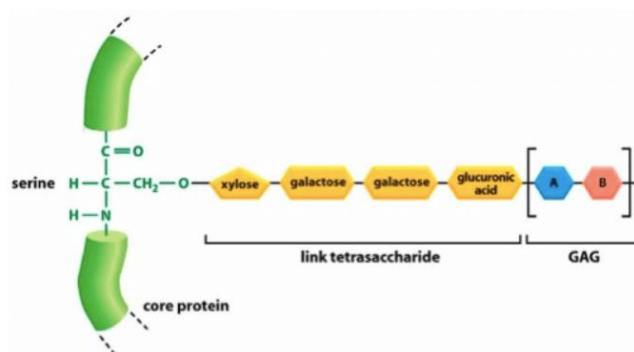


Figura 2.2 Struttura di un proteoglicano, è costituito da una catenapeptidica connessa a catene glucidiche (GAG) (26)

Secondo lo studio riportato da AE Davidson et al. (27), l'analisi del proteoma del tessuto affetto da KC ha messo in evidenza che, rispetto alla cornea normale, vi è una sovraregolazione dei proteoglicani decorina e cheratocano. Inoltre, la maggior parte degli studi concorda sul fatto che il contenuto di collagene nello stroma è ridotto ma non si osservano dei cambiamenti significativi né nella distribuzione dei vari tipi di collagene, né nell'organizzazione del collagene all'interno dello stroma. Questo squilibrio biochimico sembra predisporre il tessuto corneale ad un'alterata regolazione del turnover della matrice, favorendo la degradazione stromale. (20)

A conferma di ciò, recenti saggi biochimici e studi immunoistologici sulle cornee con KC hanno suggerito che la perdita di stroma corneale osservata nel corso della malattia possa essere dovuta a un aumento dell'attività proteolitica — mediata da livelli elevati di proteasi e altri enzimi catabolici — oppure a una riduzione dei livelli di inibitori endogeni delle proteinasi. In particolare, le osservazioni dell'inibitore della proteinasi $\alpha 1$ -corneale e della macroglobulina $\alpha 2$ (anch'essa un importante inibitore della proteinasi) forniscono ulteriore supporto all'ipotesi che il processo di degradazione possa essere anomalo nel KC.

Entrambi gli inibitori possono essere dimostrati immunoistochimicamente nell'epitelio, nello stroma e nell'endotelio di cornee umane normali e patologiche. A differenza delle cornee normali e di quelle affette da altre condizioni patologiche, l'intensità della colorazione nell'epitelio corneale delle cornee con KC risultava marcatamente ridotta. (20)

Le precedenti evidenze biochimiche potrebbero riflettere una più ampia anomalia funzionale dei cheratociti. In questo contesto, Wilson et al. (20) hanno dimostrato che la perdita dei cheratociti stromali anteriori, osservata dopo abrasione epiteliale corneale, è riconducibile a un processo di apoptosi. Gli stessi autori (20) hanno evidenziato che sia l'epitelio sia l'endotelio corneale sono in grado di produrre interleuchina-1 (IL-1), mentre i cheratociti esprimono recettori specifici per questa citochina. L'IL-1 è in grado di indurre apoptosi dei cheratociti in vitro, ridurre la migrazione (chemiotassi negativa) e di modulare l'espressione di fattori di crescita e metalloproteinasi, tra cui la collagenasi, oltre a regolare l'attività del sistema del complemento.

Sulla base di queste evidenze, l'IL-1 è stata identificata come un regolatore chiave delle interazioni tra epitelio e stroma, con un ruolo centrale nei processi di proliferazione, differenziazione e morte cellulare corneale.

Nelle cornee affette da cheratocono, è stato osservato un aumento significativo dell'espressione dei recettori per IL-1 da parte dei cheratociti, rendendo queste cellule maggiormente sensibili all'azione della citochina rilasciata dall'epitelio o dall'endotelio. Questo meccanismo potrebbe spiegare la progressiva perdita stromale tipica della patologia, specialmente in risposta a microtraumi epiteliali indotti da sfregamento oculare, uso di lenti a contatto o condizioni atopiche.

Da un punto di vista **biomeccanico**, il tessuto corneale affetto da KC risulta meno rigido rispetto a quello sano. Tra le principali cause dell'assottigliamento dello stroma è stata descritta una riduzione del numero di fibrille di collagene o, in alternativa, una loro compattazione (24). Alcuni studi hanno inoltre evidenziato che la degradazione dei proteoglicani che circondano le fibrille collagene stromali può determinare la rottura e la degradazione delle microfibrille all'interno delle stesse fibrille (22). Tali processi comportano una diminuzione del diametro delle fibrille di collagene e una distribuzione alterata delle lamelle, costituite da fibrille degenerative. Le lamelle risultano così biomeccanicamente più deboli, soggette a disorganizzazione e ondulazione. Queste modificazioni strutturali determinano un'alterazione progressiva della curvatura corneale che, nei casi più avanzati, conduce alla formazione del cono.

Nelle porzioni stromali più profonde della cornea sana, le fibrille di collagene sono prevalentemente orientate lungo direzioni ortogonali, cioè superiore-inferiore e nasale-temporale. Nei casi di

cheratocono avanzato, questa disposizione risulta alterata in corrispondenza della regione apicale. Studi più recenti hanno inoltre documentato una redistribuzione delle lamelle lontano dall'apice del cono, evidenziando una notevole variabilità nei pattern di distribuzione del collagene tra i diversi pazienti.

Sulla base di questi dati, Meek et al. (24) hanno ipotizzato che la perdita di integrità strutturale della cornea cheratoconica derivi dalla presenza di cheratociti anomali, dall'alterazione delle proteine della matrice e da una proteolisi sovraregolata. Questi processi porterebbero a uno sfilacciamento delle lamelle lungo la loro estensione e nei punti di ancoraggio a livello del limbus, con conseguente apertura delle biforcazioni lamellari. Tale teoria trova conferma nelle osservazioni successive al cross-linking corneale con riboflavina e UVA, procedura che, aumentando la reticolazione del tessuto, determina una maggiore resistenza dello stroma alla digestione enzimatica e una più elevata coesione tra fibrille collagene e matrice extracellulare (24).

Parallelamente, nelle cornee cheratoconiche sono state riscontrate alterazioni nella rigidità della matrice extracellulare, che in condizioni fisiologiche regola processi fondamentali come la proliferazione, la migrazione cellulare e l'endocitosi. Tali modificazioni potrebbero rappresentare il punto di connessione tra i fattori biochimici e quelli biomeccanici alla base della patogenesi del cheratocono (22).

In molti casi di KC è stata riportata una chiara **familiarità**. La prevalenza della malattia nei parenti di primo grado dei soggetti affetti è stimata intorno al 3,34%, una percentuale significativamente più alta rispetto a quella osservata nella popolazione generale (24). È stato inoltre calcolato che un parente di primo grado di un individuo affetto presenti un rischio da 15 a 67 volte superiore di sviluppare la patologia rispetto a chi non ha una storia familiare di cheratocono (22). In alcune famiglie, il cheratocono sembra seguire un modello ereditario, sebbene non tutti i casi mostrino uno schema di trasmissione definito.

I **fattori genetici** sembrano avere un ruolo determinante nell'espressione fenotipica del cheratocono. A sostegno di questa ipotesi, diversi studi condotti su gemelli omozigoti hanno evidenziato un'elevata concordanza nella presenza della malattia, oltre a una notevole somiglianza nelle sue manifestazioni cliniche. Ciò suggerisce che la componente genetica non influisca soltanto sull'insorgenza del cheratocono, ma contribuisca anche a modellarne la gravità e le caratteristiche fenotipiche (24).

Il KC è stato inoltre associato a diverse **condizioni sistemiche e oculari**, tra cui l'amaurosi congenita di Leber, la cataratta polare anteriore e la sindrome della cornea fragile. La sua prevalenza risulta inoltre da 10 a 300 volte superiore negli individui con sindrome di Down (24). Tuttavia, un'importante limitazione di queste osservazioni è che le mutazioni nei geni causali non sono risultate né arricchite né direttamente responsabili nei casi isolati di KC. Pertanto, la rilevanza dell'aumentata incidenza del KC in queste condizioni genetiche resta ancora da chiarire. (27)

L'ipotesi principale è che il KC sia una malattia poligenica (25); quindi, sono necessari due o più geni coinvolti perché si possa manifestare la malattia.

In conclusione, il cheratocono può essere considerata una malattia multifattoriale in cui fattori genetici, meccanici, biochimici e ambientali influenzano lo sviluppo dei tratti clinici.

2.1.2. Segni clinici ed epidemiologia

I segni clinici del cheratocono sono eterogenei e variano in base alla gravità della patologia. Nelle fasi iniziali, la malattia viene spesso descritta come cheratocono subclinico (22), termine che indica un occhio con segni topografici sospetti ma con esame alla lampada a fessura (un microscopio utilizzato per osservare lo stato dei tessuti oculari (28)) normale, in presenza di una diagnosi già confermata nell'occhio controlaterale.

In queste forme precoci è possibile riscontrare caratteristiche quali una dislocazione asimmetrica dell'apice corneale anteriore e posteriore, un progressivo assottigliamento e una riduzione del volume corneale.

L'identificazione del cheratocono subclinico rappresenta ancora oggi una sfida diagnostica, ma riveste un'importanza cruciale poiché la diagnosi precoce consente di pianificare strategie terapeutiche tempestive e di migliorare la prognosi visiva a lungo termine (22).

Nella malattia di grado moderato o avanzato, alla lampada a fessura, possono essere osservati uno o più dei seguenti segni: assottigliamento stromale, centrale o paracentrale, più comunemente nella porzione inferiore o infero temporale. Si evidenziano compattazione e perdita dell'organizzazione delle fibrille nello stroma anteriore, riduzione del numero di lamelle collagene, presenza di fibroblasti normali e degenerati oltre ai cheratociti, e materiale granulare e microfibrillare fine associato a questi ultimi e (20) protrusione del cono.

Con l'avanzare della malattia, oltre alle alterazioni topografiche e pachimetriche, diventano evidenti alcuni segni clinici tipici che rivestono un ruolo fondamentale nella diagnosi del KC.

Tra questi si possono osservare:

- **Anello di Fleischer:** si forma a livello dello strato basale dell'epitelio. È un anello costituito da ossido di ferro (ferritina), che circonda parzialmente o completamente il cono considerato, è caratterizzato da una pigmentazione giallo-brunastra o verde oliva (Fig. 2.3, estratta da (29));
- **Strie di Vogt:** linee verticali sottili nello stroma profondo e nella membrana di Descemet, parallele all'asse del cono e che scompaiono temporaneamente con una lieve pressione digitale. (Fig 2.4 estratta da (30))

L'anello di Fleischer e le strie di Vogt sono osservati rispettivamente nel 86% e nel 65% dei pazienti con cheratocono, e la presenza di entrambi i segni può aiutare nella diagnosi in casi borderline. (25)

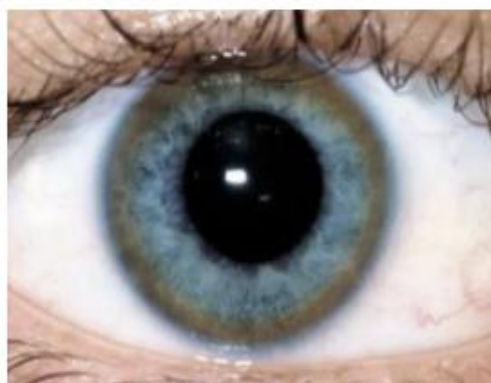


Figura 2.3 Anello di Fleischer posizionato nella periferia della cornea, è costituito da ossido di ferro

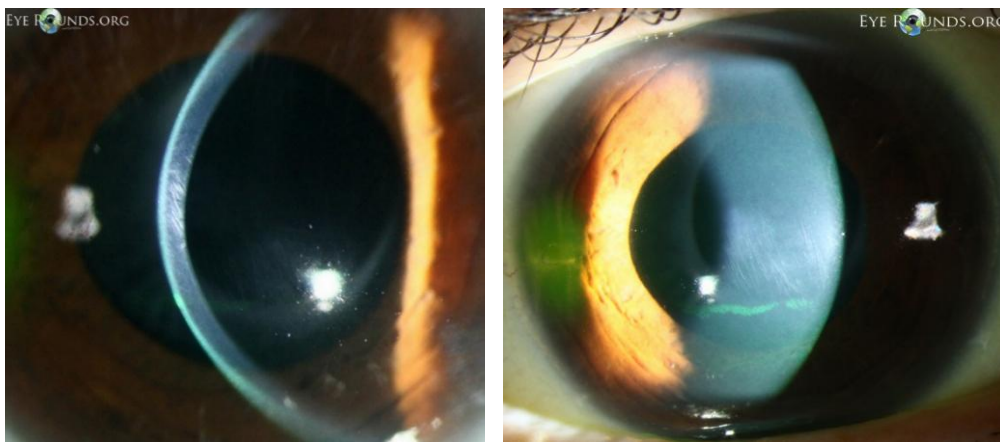


Figura 2.4 Strie di Vogt, linee verticali sottili nello stroma profondo e nella membrana di Descemet, parallele all'asse del cono

Altri due caratteristiche visibili della patologia in stato avanzato sono: il segno di Munson e il segno di Rizzuti. Il **segno di Munson** consiste in una deformazione a V della palpebra inferiore, provocata dalla protrusione ectasica della cornea quando lo sguardo è rivolto verso il basso. Il **segno di Rizzuti** è un fascio di luce nitidamente focalizzato vicino al limbo nasale, visibile in seguito a un'illuminazione laterale della cornea. (20)

Con il progredire della malattia, oltre ai segni clinici tipici osservabili alla lampada a fessura, come l'anello di Fleischer e le strie di Vogt, sono state descritte numerose alterazioni istopatologiche che interessano le strutture corneali. In particolare, la **membrana di Bowman** può presentare rotture colmate da eruzioni del collagene stromale sottostante, noduli positivi alla colorazione PAS e interruzioni a forma di "Z", verosimilmente dovute alla separazione dei fasci collagene e alla formazione di cicatrici reticolari. (20)

Accanto alle modificazioni stromali, anche l'**endotelio** può mostrare alcune anomalie: sebbene nella maggior parte dei casi appaia morfologicamente normale, sono state riportate alterazioni ultrastrutturali quali la presenza di strutture scure intracellulari, pleomorfismo e un allungamento cellulare con orientamento dell'asse maggiore verso l'apice del cono. (20)

Altri segni associati alla patologia possono includere: nebuli epiteliali, cicatrici stromali anteriori, ispessimento dei nervi corneali, aumento della riflettività dell'endotelio corneale e linee fibrillari subepiteliali.

Nei pazienti con cheratocono avanzato può insorgere improvvisamente un episodio di perdita visiva acuta associata a dolore oculare. All'esame alla lampada a fessura, la congiuntiva appare frequentemente iperemica e la cornea presenta un'opacità stromale diffusa. Questa condizione, nota come **idrofialmo corneale** (*corneal hydrops*), è dovuta alla rottura della membrana di Descemet, attraverso la quale l'umore acqueo penetra nello stroma e nell'epitelio corneale, determinando un edema marcato. L'edema può persistere per settimane o mesi, ma tende a ridursi progressivamente, con graduale risoluzione del dolore, dell'iperemia e del gonfiore corneale, lasciando tuttavia esiti cicatriziali permanenti. In alcuni casi, l'idrofialmo si risolve spontaneamente nell'arco di circa tre mesi; nelle forme più gravi, può rendersi necessario un intervento di sutura corneale o un'iniezione intracamerale di gas, a seconda della gravità del quadro clinico.

Le sequele includono frequentemente cicatrici centrali che compromettono significativamente l'acuità visiva e irregolarità della superficie corneale, rendendo spesso necessaria la correzione ottica

mediante lenti sclerali per ripristinare una visione funzionale. Nei casi più severi, può essere indicato il trapianto di cornea. (20), (25).

2.2. Strumenti di diagnosi del cheratocono

La diagnosi precoce e accurata del cheratocono è essenziale per prevenire il peggioramento della qualità visiva e impostare tempestivamente strategie terapeutiche efficaci, come il cross-linking corneale. Lo strumento che ad oggi viene utilizzato principalmente per la diagnosi è il topografo corneale. Negli strumenti più moderni è integrato nel topografo anche il pachimetro corneale che permette di ottenere informazioni sullo spessore della cornea. Le mappe topografiche e gli spessori corneali forniti da questi strumenti consentono di fornire una diagnosi accurata e di poter avere una visione completa sullo stato della malattia.

Un altro strumento che può essere affiancato al topografo è la tomografia a coerenza ottica (OCT) essa fornisce informazioni complementari rispetto a topografia e pachimetria.

In particolare, l'OCT risulta utile nella valutazione della morfologia corneale, come la valutazione della regolarità dei profili anteriori e posteriori e può fornire una valutazione ad alta risoluzione dello stroma corneale e dell'epitelio.

2.2.1. Topografia e pachimetria corneale

Il topografo corneale è lo strumento utilizzato per la diagnosi del KC. Questo tipo di esame permette di valutare la curvatura della cornea e i difetti refrattivi. Ad oggi la maggior parte degli strumenti hanno integrati il pachimetro corneale, che permette di ottenere informazioni sullo spessore della cornea. Questo tipo di sistema così integrato è in grado di analizzare simultaneamente le superfici anteriore e posteriore della cornea e di ricostruire mappe tridimensionali che includono sia i dati di curvatura sia quelli di spessore.

La topografia è un esame non invasivo di durata complessiva di pochi minuti. Il paziente è seduto e viene invitato a fissare il disco di Placido (Fig. 2.5), un bersaglio di forma circolare costituito solitamente da 22 anelli (31) concentrici alteranti bianchi e neri; al centro è presente un'apertura. (32)



Figura 2.5 Disco di Placido e pattern rappresentativi delle possibili forme corneali. (32)

I dispositivi che si basano su disco di Placido possono essere classificati come sistemi a grande cono o a piccolo cono. I piccoli coni raccolgono un numero maggiore di punti e quindi sono più accurati. Tuttavia, hanno una distanza di lavoro più corta, e questo rende più difficoltosa la raccolta dei dati nei pazienti che hanno orbite profonde. (31)

L'esame fornisce informazioni sulla forma della cornea: se non presenta irregolarità gli anelli riflessi appariranno regolari e concentrici, altrimenti gli anelli risultano deformati spostati discontinui indicando un'irregolarità della cornea. (32) (Fig. 2.6, estratta da (33))

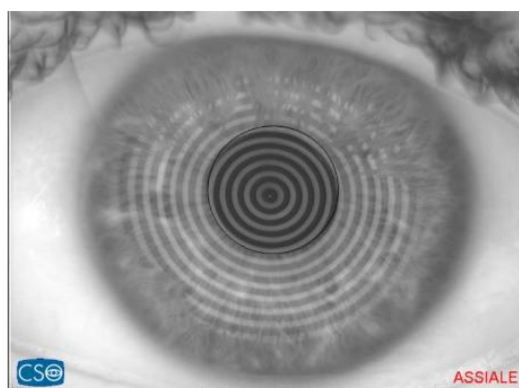


Figura 2.6 Riflessione del disco di Placido sulla cornea

Questo tipo di strumenti consentono un'acquisizione istantanea delle immagini, permettendo quindi di poter fare un'analisi corneale in real-time. Vanno sottolineati anche alcuni limiti dello strumento che sono principalmente:

- Se i raggi entrano nel sensore con un angolo inclinato si genera un errore di interpretazione della posizione degli anelli (*skew ray error*) (31). Questo causa una distorsione della mappa topografica, in particolare nelle zone periferiche.
- Interpolazione dei dati all'apice corneale, perché l'apice potrebbe trovarsi in una zona non campionata.
- Potenziale inaccuratezza nelle aree con brusche variazioni di elevazione corneale. (31)

2.2.2. Tomografia corneale

Il termine *tomografia* deriva dal greco “*tomos*” (sezione, taglio) e “*graphein*” (scrivere). La tomografia corneale è una metodica che consente di generare un modello stereografico della cornea, permettendo l'analisi della superficie anteriore e di quella posteriore, insieme alla mappatura della pachimetria. (31)

Le immagini di tomografia corneale possono essere ottenute con varie tecnologie.

Le principali sono:

- **Dispositivi a scansione a fessura**, ad esempio *Orbscan II* (Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA);
- **Camere Scheimpflug**, come il *Pentacam* (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germania) e il *Sirius* (CSO, Firenze, Italia); che ha integrato anche un disco di Placido a grande cono;
- **Dispositivi basati su OCT**, ad esempio l'*Anterion* (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germania) e il *Visante* (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germania). (31)

Nella Tabella 1 sono riportate le caratteristiche principali delle varie tecnologie:

Tabella 1

Obscan	Pentacam	Sirius	OCT
Basato sulla tecnologia di scansione a fessura.	Basato sull'acquisizione di immagini con camera di Scheimpflug.	Basato su una combinazione di anelli di Placido e acquisizione di immagini con camera di Scheimpflug.	Basato sull'imaging interferometrico a coerenza ottica (OCT) ad alta risoluzione.
Non fornisce veri punti di elevazione.	Fornisce veri punti di elevazione grazie all'analisi 3D.	Fornisce veri punti di elevazione.	Fornisce mappe di spessore corneale e profili tomografici ad altissima risoluzione.
Calcola lo spessore corneale entro un'area di 8–10 mm della cornea	Calcola lo spessore corneale entro un'area di 8–10 mm della cornea	Calcola lo spessore corneale completo.	Calcola lo spessore corneale punto per punto su tutta la superficie, fino alla periferia.

La **sezionatura ottica a fessura** (*slit scanning*) è stata introdotta nella pratica clinica nel 1995 con il dispositivo Orbscan. Questo sistema si basava sulla proiezione di 40 fessure luminose, ciascuna con un'altezza di 12,50 mm e una larghezza di 0,30 mm, e calcolava la curvatura corneale determinando il profilo del bordo anteriore delle fessure stesse. Tuttavia, le immagini acquisite non venivano mostrate direttamente per la valutazione clinica.

Uno dei limiti principali di questa tecnologia era l'assenza di un punto di riferimento comune tra le scansioni orizzontali, che poteva compromettere l'accuratezza delle misurazioni. Per ovviare a tale problema, la successiva evoluzione del sistema, l'Orbscan II, ha combinato la scansione a fessura con l'analisi basata sul disco di Placido, migliorando la precisione dei dati topografici. (31)

La **tomografia digitale Scheimpflug** è stata riconosciuta come l'evoluzione dei sistemi a scansione a fessura. In questi dispositivi viene impiegata una camera Scheimpflug rotante.

Con lo sviluppo di questa tecnologia è possibile stimare lo spessore corneale e valutare sia la curvatura anteriore/posteriore che l'elevazione.

Le tecniche di imaging Scheimpflug rotanti eseguono una valutazione tomografica corneale basata su misurazioni reali di elevazione da limbus a limbus. Le mappe di elevazione consentono agli oftalmologi di rilevare anomalie causate da disturbi ectasici come il KC. (34)

Il **principio di Scheimpflug** (35) è una regola geometrica che viene utilizzata in abito fotografico. Il principio afferma che, quando un soggetto planare non è parallelo al piano dell'immagine, è possibile tracciare una tangente obliqua che connetta i piani dell'immagine, il piano dell'oggetto e quello della lente. Il punto di intersezione è chiamato intersezione di Scheimpflug (Fig. 2.7).

I sistemi che si basano su questo principio hanno la capacità di misurare la dispersione della luce lungo l'asse ottico, consentendo di rilevare i cambiamenti nella trasparenza del cristallino nel tempo. I dispositivi con camera Scheimpflug rotante, oltre a valutare la cornea riescono a valutare il segmento anteriore della superficie corneale anteriore fino alla superficie posteriore del cristallino. (31). La tomografia genera mappe di elevazione (anteriore e posteriore), mappe pachimetriche, e da queste si possono anche ricavare mappe di curvatura simulata.

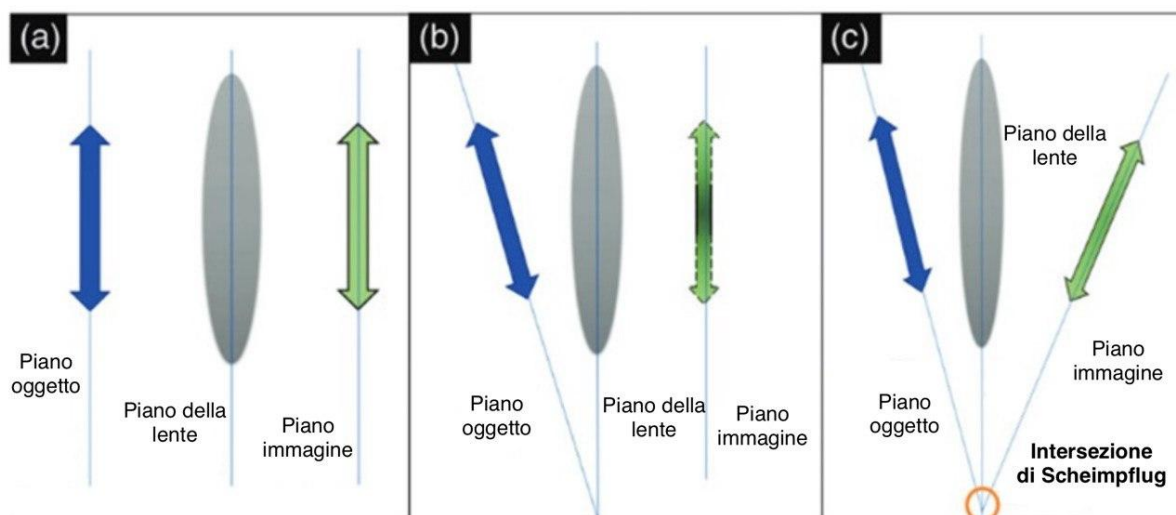


Figura 2.7 Principio dell'imaging di Scheimpflug: (a) Il piano dell'oggetto e il piano dell'immagine sono paralleli. (b) Il piano dell'oggetto e il piano dell'immagine non sono paralleli. L'immagine risulta quindi non completamente a fuoco. (c) Il piano dell'oggetto e il piano dell'immagine non sono paralleli; tuttavia, il piano dell'immagine è stato ruotato secondo il principio di Scheimpflug, così da ottenere un'immagine completamente a fuoco. (32)

2.2.3. Tomografia a coerenza ottica (OCT)

La tomografia a coerenza ottica (OCT) (36) è un esame diagnostico non invasivo della durata di 10-15 minuti che consente di acquisire immagini dettagliate della cornea e della retina, risultando fondamentale per la diagnosi e il monitoraggio di numerose malattie oculari, e anche nella valutazione preoperatoria e nel controllo postoperatorio di molte patologie che richiedono un intervento chirurgico.

L'OCT permette di ottenere delle scansioni corneali e retiniche molto precise che consentono di analizzare nel dettaglio gli strati della cornea (Fig. 2.8 estratta da (37)), la regione centrale della retina: la macula ed il nervo ottico, viene quindi impiegata nella diagnosi e nel monitoraggio di numerose patologie corneali e retiniche come: la degenerazione maculare senile, la retinopatia diabetica ed il glaucoma.

Solitamente, non viene utilizzato come esame primario per la diagnosi e il monitoraggio del KC ma spesso vengono effettuati entrambi per avere una visione più accurata dello stato clinico della cornea (38). La topografia fornisce informazioni precise sulla curvatura e sulla geometria della superficie anteriore della cornea, consentendo di individuare le aree di ectasia e le alterazioni morfologiche tipiche della patologia. Tuttavia, la sola valutazione della superficie non è sempre sufficiente per una caratterizzazione completa della malattia. L'OCT, grazie alla sua capacità di acquisire immagini ad alta risoluzione della struttura corneale, integra i dati topografici offrendo una visione tridimensionale dell'occhio e permettendo l'analisi dettagliata dei diversi strati corneali (epitelio, stroma ed endotelio). Questo approccio consente di evidenziare alterazioni microstrutturali non rilevabili con la topografia, come l'assottigliamento stromale localizzato o l'irregolarità epiteliale di compenso, che assumono particolare importanza nella diagnosi precoce e nella valutazione della progressione del KC.

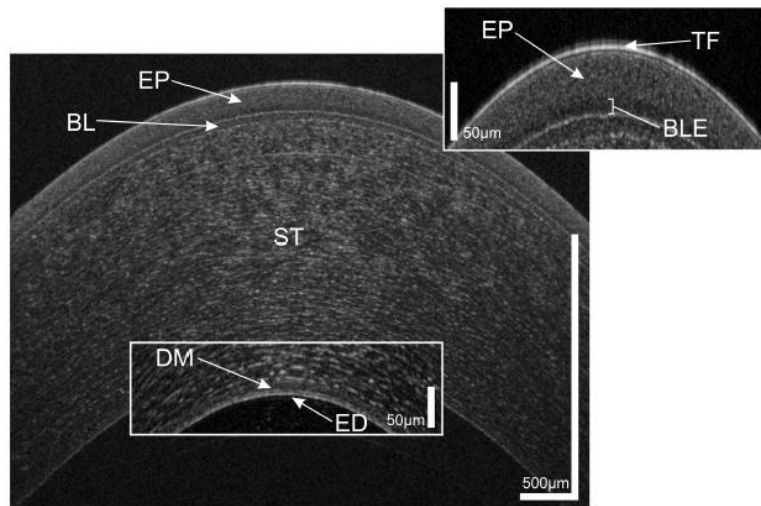


Figura 2.8 OCT della zona centrale e paracentrale di una cornea sana. TF, film lacrimale; EP, epitelio; BLE strato basale dell'epitelio; BL strato di Bowman; ST stroma; membrana di Descemet; ED, endotelio.

Il principio di funzionamento dell'OCT è concettualmente simile a quello dell'ecografia: un fascio di onde viene inviato verso il tessuto da esaminare e, in seguito alla riflessione da parte delle strutture sottostanti, il sistema registra il tempo di ritorno del segnale per calcolare la profondità a cui è avvenuta la riflessione. A differenza degli ultrasuoni, però, l'OCT utilizza la radiazione luminosa nell'infrarosso vicino (con lunghezze d'onda comprese tra 750 e 1400 nm), che viaggia a velocità molto superiore. Per questa ragione, i ritardi delle onde riflesse non possono essere misurati direttamente, ma vengono valutati tramite un sistema di riferimento. Questo è reso possibile dall'impiego di un interferometro, in cui una parte della luce è indirizzata verso il campione e un'altra parte verso un braccio di riferimento di lunghezza nota. L'interferometro è uno strumento ottico che è in grado di dividere la luce proveniente da una sorgente in due percorsi separati e poi ricombinare la luce di ritorno dai due percorsi all'uscita dell'interferometro.

L'interferenza che si genera dipende dalla differenza di cammino ottico dei due fasci:

- Interferenza costruttiva: quando le onde sono in fase, i picchi coincidono e l'intensità luminosa si somma, producendo un segnale più forte.
- Interferenza distruttiva: quando le onde sono in opposizione di fase, i picchi di una coincidono con i ventri dell'altra, e i due segnali si annullano parzialmente o totalmente.
- Interferenza parziale: nella maggior parte dei casi si verifica una condizione intermedia, in cui le onde non sono perfettamente in fase né completamente sfasate, dando luogo a un'alternanza di massimi e minimi di intensità.

L'intensità luminosa risultante può essere misurata come segnale elettrico da un foto detector. Questo segnale è funzione della differenza nella lunghezza del cammino ottico tra i due bracci. Per una sorgente a bassa coerenza (come un SLD o un laser pulsato), l'interferenza è possibile solo se i cammini ottici sono uguali entro la breve lunghezza di coerenza della sorgente, che di solito è dell'ordine dei micrometri. Tipicamente, i sistemi OCT hanno una risoluzione di 20–5 µm. (38)

2.2.4. Sirius: topografo e tomografo corneale

Lo strumento che è stato utilizzato in questo studio è il Sirius topografo e tomografo corneale (Fig. 2.9) presente presso il Dipartimento di Oculistica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria.

Lo strumento ha integrato il software Phoenix e permette di ottenere informazioni di pachimetria, elevazione, curvatura e potere diottrico di entrambe le superfici corneali su un diametro di 12 mm. Combina la topografia (39) a riflessione ottica con disco di Placido alla tomografia Scheimpflug del segmento anteriore.

Il Sirius cattura 21.632 punti di elevazione sulla superficie anteriore e 16.000 sulla superficie posteriore, coprendo un diametro corneale di 12 mm. Le immagini a fessura catturate dalla camera rotante vengono acquisite da 0 a 180° per evitare ombre nasali. Durante l'esame, lo strumento compensa in automatico i lievi movimenti oculari. L'indagine viene effettuata in una stanza buia e il paziente è invitato a fissare il centro dello strumento



Figura 2.9 Topografo e tomografo corneale Sirius (39)

Il Sirius (40) utilizza una luce blu di 475 nm per illuminare l'occhio, insieme a una camera Scheimpflug rotante costituita da un CCD (*Charge-Coupled Device*) digitale a disegno personalizzato con campionamento sincrono dei pixel. È presente una sola camera Scheimpflug rotante, basata sulla legge di Scheimpflug, secondo cui: *“per ottenere una maggiore profondità di fuoco, è necessario muovere tre piani affinché il piano dell'immagine, il piano dell'obiettivo e il piano della pellicola si intersechino”*. Il dispositivo è costituito da 22 anelli di Placido, che migliorano la misurazione della superficie anteriore, analizza oltre 100.000 punti e copre una zona corneale di 12 mm. Vengono acquisite circa 25 immagini Scheimpflug e 1 immagine Placido in meno di 1 secondo.

Lo strumento unisce e rielabora i dati tramite l'**algoritmo di tipo Arc-Step**, utilizzando le informazioni che derivano dalla telecamera Scheimpflug e dal disco di placido.

L'algoritmo Arc-Step (41) è usato per la ricostruzione del raggio di curvatura corneale. Modella il profilo corneale, lungo un semimeridiano del cheratogramma, come una sequenza di archi circolari in grado di riflettere verso la lente del cheratoscopio i raggi osservati dalle mire di Placido.

Il primo arco è imposto tangente all'apice e con centro sull'asse dello strumento; i successivi condividono con il precedente la tangente nel punto di giunzione, garantendo continuità del profilo, ma possono avere centri fuori asse. In tal modo i raggi degli archi rappresentano i raggi di curvatura

locali di piccole regioni corneali, consentendo di descrivere più fedelmente le variazioni spaziali della curvatura rispetto agli approcci sfericamente orientati. (Fig. 2.10)

Il principale svantaggio dell'algoritmo è la necessità di potenza e velocità di calcolo elevati.

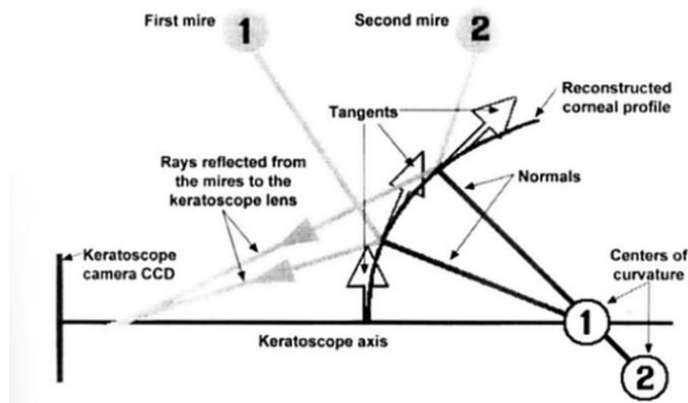


Figura 2.10 Algoritmo "arc-step" per il raggio di curvatura: i raggi riflessi da un meridiano corneale vengono proiettati verso la lente del cheratoscopio. Il primo arco è tangente all'apice e il suo centro di curvatura si trova sull'asse del cheratoscopio (1). Il secondo arco condivide una tangente con il primo arco nel loro punto di giunzione, ma il suo centro di curvatura può trovarsi fuori dall'asse del cheratoscopio (2), così come possono trovarsi fuori asse i centri di curvatura degli archi successivi (non mostrati). (41)

La potenza locale, nei punti in cui ciascun raggio interseca il profilo ricostruito, è definita come la media delle potenze associate ai due archi adiacenti, fornendo una stima robusta della curvatura effettiva nel punto considerato. In parallelo, il raggio di curvatura assiale è definito come la distanza, misurata lungo la normale alla superficie, dall'interfaccia corneale all'asse del cheratoscopio; da esso si ricava la potenza assiale. Questa formulazione riduce il bias sferico tipico degli algoritmi esclusivamente assiali, preservando al contempo la possibilità di riportare grandezze assiali di riferimento e migliorando la fedeltà della misura della curvatura locale. (41)

La valutazione accurata della superficie corneale rappresenta un elemento fondamentale per la diagnosi precoce del cheratocono. Lo strumento Sirius, grazie alla combinazione di topografia a disco di Placido e tomografia Scheimpflug, consente di ottenere mappe assiali ed elevazionali ad alta precisione. La sua formulazione algoritmica riduce il bias sferico tipico degli approcci esclusivamente assiali, preservando al contempo la possibilità di riportare grandezze assiali di riferimento e migliorando la fedeltà della misura della curvatura locale.

Le mappe topografiche e di elevazione generate dal sistema permettono al clinico di individuare con maggiore accuratezza eventuali anomalie: le mappe assiali forniscono un quadro generale della distribuzione del potere corneale, mentre le mappe di elevazione evidenziano depressioni ed elevazioni rispetto a una superficie di riferimento. Studi hanno dimostrato che già negli stadi iniziali del cheratocono si osservano alterazioni sia sulla superficie corneale anteriore che su quella posteriore, con quest'ultima caratterizzata da una maggiore ripidità e prolatità, quindi con valori di elevazione più elevati. (34)

3. Mappe topografiche

I risultati dell'esame topografico vengono (42) rappresentati in mappe bidimensionali a colori, basate su una superficie sferica di riferimento (*best fit scale*, BFS). I punti vicini al BFS sono indicati in verde, quelli al di sopra con colori caldi (giallo arancine e rosso) e quelli al di sotto con colori freddi (azzurro e blu). In modo analogo, anche la mappa pachimetrica globale viene codificata a colori, con le zone più spesse rappresentate in tonalità calde e quelle più sottili in tonalità fredde.

Esistono diverse scale colorimetriche che permettono uno studio più o meno dettagliato dell'immagine topografica.

La **scala assoluta** (43) prevede per ciascun colore sempre lo stesso valore diottrico. Essa permette un riconoscimento più rapido di alcune patologie ed un confronto diretto tra due mappe differenti. A causa degli intervalli ampi, non evidenzia i cambiamenti più sottili.

La **scala relativa** o **normalizzata** è dipendente dallo scarto esistente tra il valore minimo ed il valore massimo di curvatura della cornea del paziente in esame. Avendo passi più piccoli consente di osservare piccole variazioni di curvatura permettendo quindi un esame più dettagliato. Lo svantaggio di questo tipo di scala è che due mappe diverse non possono essere confrontate direttamente.

Nella **scala regolabile** l'operatore stabilisce il valore minimo e quello massimo e la risoluzione per ogni gradino cromatico.

Di seguito verranno descritte le principali mappe di curvatura, utilizzando come riferimento il manuale Phoenix (44), software implementato nello strumento Sirius.

3.1. Mappe di curvatura

Mappa tangenziale

La mappa tangenziale è utile per descrivere le irregolarità corneali e per determinare i pattern morfologici del cono nei disordini ectasici; evidenzia anche le irregolarità periferiche.

Le mappe in figura 3.1 sono quella tangenziale anteriore e tangenziale posteriore.

Questa mappa rappresenta, punto per punto, la distribuzione della curvatura tangenziale della superficie corneale anteriore a sinistra e corneale posteriore a destra in millimetri o diottrie, a seconda dell'impostazione preferita. Quando i valori sono espressi in diottrie, la conversione viene effettuata utilizzando gli indici di rifrazione dello stroma ($n_1 = 1,376$) e dell'umore acqueo ($n_2 = 1,336$) e le curvature sono indicate con numeri negativi

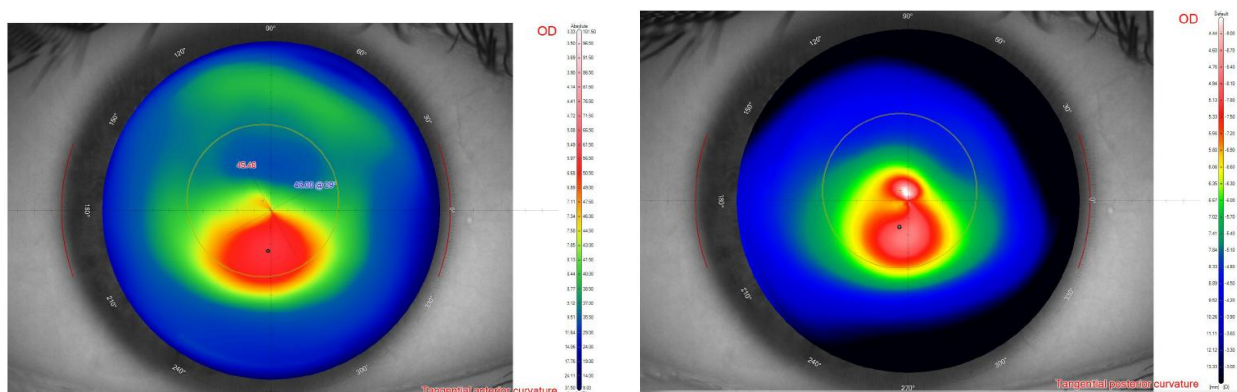


Figura 3.1 Mappa tangenziale anteriore della curvatura (a sinistra) e mappa tangenziale posteriore della curvatura (a destra) estratte da (44)

Mappa assiale/sagittale anteriore

La mappa assiale rappresenta, punto per punto, la distribuzione della curvatura sagittale (detta anche curvatura assiale) della superficie corneale anteriore in millimetri o diottrie. È quella usata di routine e mostra le aree di appiattimento e di accentuazione della curvatura.

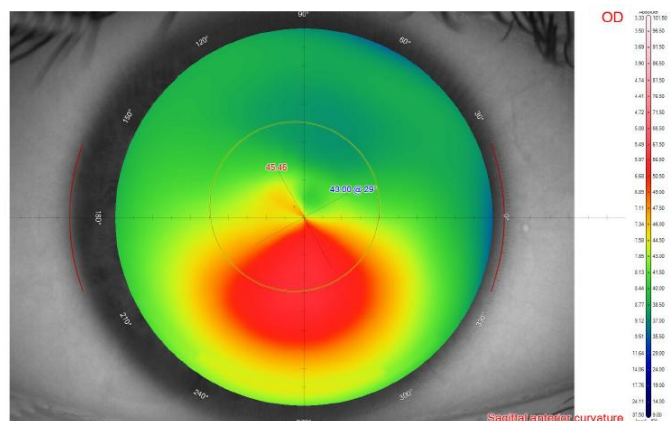


Figura 3.2 Mappa sagittale anteriore (44)

Mappa sagittale posteriore

La mappa sagittale posteriore rappresenta, punto per punto, la distribuzione della curvatura sagittale (detta anche curvatura assiale) della superficie corneale posteriore in millimetri o diottrie, a seconda dell'impostazione preferita.

Quando i valori sono espressi in diottrie, la conversione viene effettuata utilizzando gli indici di rifrazione dello stroma ($n_1 = 1,376$) e dell'umore acqueo ($n_2 = 1,336$) e le curvature sono indicate con numeri negativi.

I colori caldi sulla mappa (rosso, arancione, giallo) sono associati a zone di curvatura più accentuate e i colori freddi (verde, blu) sono associati a zone di curvatura più piatte.

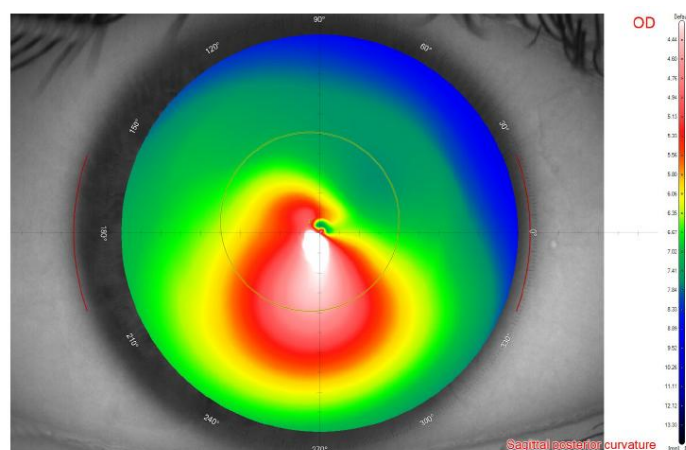


Figura 3.3 Mappa sagittale posteriore (44)

Mappa per lo spessore corneale

La mappa per lo spessore corneale rappresenta, punto per punto, la distribuzione dello spessore corneale in micrometri (μm), ovvero la distanza tra le superfici corneali anteriore e posteriore in una direzione perpendicolare alla superficie corneale anteriore.

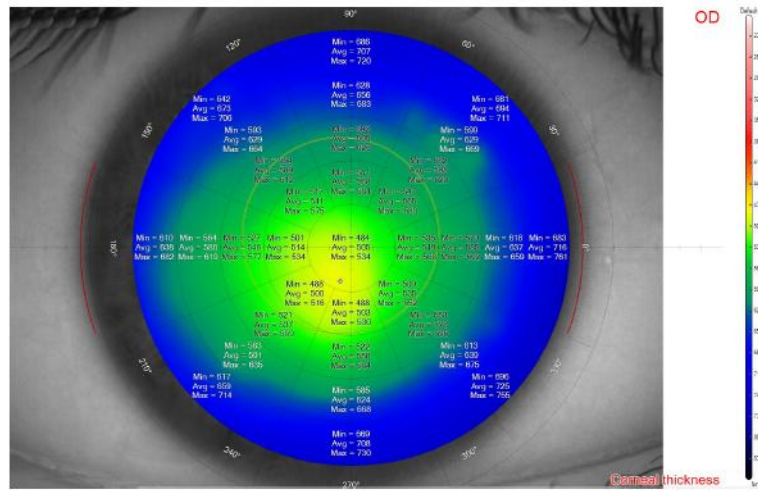


Figura 3.4 Mappa spessore corneale (44)

Con riferimento alla scala Klyce/Wilson, i colori caldi sulla mappa (rosso, arancione, giallo) sono associati a zone più sottili e i colori freddi (verde, blu) sono associati a zone più spesse.

Il punto più sottile è contrassegnato dal simbolo.

In alto a sinistra della mappa sono indicati:

- le coordinate del cursore (visibili solo quando il cursore del mouse si muove sulla mappa) espresse in coordinate cartesiane o polari a seconda dell'impostazione preferita;
- lo spessore corneale nel punto in cui è posizionato il cursore.

3.2. Indici topografici

In associazione alle mappe topografiche per ogni paziente vengono anche riportati una serie di indici per rendere più completo il quadro clinico.

Indici di Sommario HVID* = 11,95 mm Pupilla (Topografica) $r = 0,34 \text{ mm @ } 100^\circ$ $\varnothing = 4,41 \text{ mm}$ intercetta λ : $r = 1,60 \text{ mm @ } 100^\circ$ Punto più sottile $r = 0,60 \text{ mm @ } 222^\circ$ $\text{Thk} = 462 \mu\text{m}$ Apice $r = 0,80 \text{ mm @ } 257^\circ$ $\text{Curv} = 61,68 \text{ D}$ Camera anteriore $\text{CCT} + \text{AD} =$ $0,472 + 3,86 = 4,33 \text{ mm}$ $\text{Volume} = 242 \text{ mm}^3$ Angolo irido-corneale = 45° $\text{HACD} = 13,93 \text{ mm}$ Sollevamento cristallino = $0,19 \text{ mm}$ $\text{Volume corneale } (\varnothing = 10 \text{ mm})$ $\text{Volume} = 55,8 \text{ mm}^3$	Cheratometrie $n0 = 1$ $n1 = 1,3375$ Sim-k $K1 = 45,12 \text{ D @ } 169^\circ$ $K2 = 48,63 \text{ D @ } 79^\circ$ $\text{Avg} = 46,81 \text{ D}$ $\text{Cyl} = -3,50 \text{ D Ax } 169^\circ$ Anteriore $\varnothing = 3 \text{ mm}$ $K1 = 46,71 \text{ D @ } 175^\circ$ $K2 = 53,02 \text{ D @ } 85^\circ$ $\text{Avg} = 49,67 \text{ D}$ $\text{Cyl} = -6,31 \text{ D Ax } 175^\circ$ Anteriore $\varnothing = 5 \text{ mm}$ $K1 = 45,45 \text{ D @ } 172^\circ$ $K2 = 49,28 \text{ D @ } 82^\circ$ $\text{Avg} = 47,28 \text{ D}$ $\text{Cyl} = -3,83 \text{ D Ax } 172^\circ$ Anteriore $\varnothing = 7 \text{ mm}$ $K1 = 44,37 \text{ D @ } 173^\circ$ $K2 = 46,74 \text{ D @ } 83^\circ$ $\text{Avg} = 45,52 \text{ D}$ $\text{Cyl} = -2,37 \text{ D Ax } 173^\circ$	Cheratometrie $n1 = 1,376$ $n2 = 1,336$ Posteriore $\varnothing = 3 \text{ mm}$ $K1 = -6,97 \text{ D @ } 173^\circ$ $K2 = -8,53 \text{ D @ } 83^\circ$ $\text{Avg} = -7,67 \text{ D}$ $\text{Cyl} = +1,56 \text{ D Ax } 173^\circ$ Posteriore $\varnothing = 5 \text{ mm}$ $K1 = -6,62 \text{ D @ } 173^\circ$ $K2 = -7,56 \text{ D @ } 83^\circ$ $\text{Avg} = -7,06 \text{ D}$ $\text{Cyl} = +0,94 \text{ D Ax } 173^\circ$ Posteriore $\varnothing = 7 \text{ mm}$ $K1 = -6,42 \text{ D @ } 175^\circ$ $K2 = -7,00 \text{ D @ } 85^\circ$ $\text{Avg} = -6,70 \text{ D}$ $\text{Cyl} = +0,58 \text{ D Ax } 175^\circ$	Asfericità corneale Anteriore $\varnothing = 6,0 \text{ mm}$ $\text{rf} = 49,50 \text{ D Ax } 172^\circ$ $\text{rs} = 55,97 \text{ D}$ $p = -1,79$ $\Delta \text{RMS/A} = 0,31 \mu\text{m/mm}^2$ Posteriore $\varnothing = 6,0 \text{ mm}$ $\text{rf} = -7,83 \text{ D Ax } 172^\circ$ $\text{rs} = -9,72 \text{ D}$ $p = -2,20$ $\Delta \text{RMS/A} = 0,68 \mu\text{m/mm}^2$ Anteriore $\varnothing = 8,0 \text{ mm}$ $\text{rf} = 48,78 \text{ D Ax } 173^\circ$ $\text{rs} = 52,95 \text{ D}$ $p = -0,88$ $\Delta \text{RMS/A} = 0,23 \mu\text{m/mm}^2$ Posteriore $\varnothing = 8,0 \text{ mm}$ $\text{rf} = -7,50 \text{ D Ax } 174^\circ$ $\text{rs} = -8,58 \text{ D}$ $p = -0,93$ $\Delta \text{RMS/A} = 0,49 \mu\text{m/mm}^2$	Analisi refrattiva $\text{Cyl} = -4,83 \text{ D Ax } 171^\circ$ $\text{MPP} = 46,50 \text{ D}$ $\Delta \text{LSA} = -2,39 \text{ D}$ Screening del cheratocono $\Delta \text{Sif} = 9,21 \text{ D}$ $\Delta \text{Kvf} = 38 \mu\text{m}$ $\Delta \text{BCVf} = 4,14 \text{ D @ } 243^\circ$ $\Delta \text{Sib} = 2,11 \text{ D}$ $\Delta \text{Kvb} = 78 \mu\text{m}$ $\Delta \text{BCVb} = 3,91 \text{ D @ } 225^\circ$ $\Delta \text{Thk} = 462 \mu\text{m}$ Classe: Compatibile con cheratocono
---	--	--	--	---

Figura 3.5 Indici topografici risultati da un esame di topografia corneale effettuati con il Sirius CSO

3.2.1. Indici di sommario

L'indice **HVID** (Horizontal Visible Iris Diameter) rappresenta il diametro orizzontale visibile dell'iride, ed è una misura che viene utilizzata principalmente per determinare le dimensioni e la simmetria dell'occhio durante le analisi corneali.

La **pupilla (Topografica)** è una mappa della pupilla o una rappresentazione della sua forma, posizione e dimensioni. Nella topografia corneale, vengono registrati vari aspetti della pupilla, in particolare: la sua dimensione (in mm), la forma (se è circolare, ellittica, etc.), la sua posizione (se è centrata o decentrata).

Punto più sottile: riporta il punto più sottile della cornea come posizione e valore. Le coordinate di tale punto possono essere espresse sia in forma polare che cartesiana in base alle impostazioni settate dall'operatore.

- **r** rappresenta il raggio di curvatura della cornea nel punto più sottile in questo caso misurato in millimetri.
- **@** indica l'angolo di curvatura dalla direzione orizzontale della cornea, ovvero rispetto alla linea di riferimento che passa attraverso il centro dell'occhio.
- **Thk** sta per "thickness", cioè spessore minimo della cornea.

Indici di Sommario	
HVID* = 11,95 mm	
✚ Pupilla (Topografica)	
r = 0,34 mm @ 100°	
Ø = 4,41 mm	
intercetta λ: r = 1,60 mm @ 100°	
✦ Punto più sottile	
r = 0,60 mm @ 222°	
Thk = 462 µm	
⊗ Apice	
r = 0,80 mm @ 257°	
Curv = 61,68 D	
Camera anteriore	
CCT + AD =	
	0,472 + 3,86 = 4,33 mm
Volume = 242 mm³	
Angolo irido-corneale = 45°	
HACD = 13,93 mm	
Sollevamento cristallino = 0,19 mm	
Volume corneale (Ø=10mm)	
Volume = 55,8 mm³	

Apice: riporta la posizione e la curvatura del punto più curvo della mappa tangenziale anteriore. Le coordinate di tale punto possono essere espresse sia in forma polare che cartesiana in base alle impostazioni settate dall'operatore.

Figura 3.6 Indici di sommario

Camera anteriore:

- **CCT+AD:** profondità della camera anteriore dal vertice della cornea al vertice del cristallino, espressa in millimetri. L'altezza totale della camera anteriore corrisponde allo spessore corneale CCT (*Central Corneal Thickness*) + la profondità della camera anteriore ACD (*Anterior Chamber Depth*).
- **Volume:** volume della camera anteriore in millimetri cubici.
- **Angolo irido-corneale:** rappresenta la media delle misure dell'angolo sui meridiani nell'intervallo $180^\circ \pm 20^\circ$.
- **HACD** (*Horizontal Anterior Chamber Diameter*): diametro orizzontale della camera anteriore, calcolato come distanza media sui meridiani dei vertici degli angoli iridocorneali.

Volume corneale: volume della cornea in un diametro di 10 mm.

3.2.2. Cheratometrie

Le **cheratometrie** sono misurazioni effettuate sulla **curvatura della cornea**, ossia l'analisi della forma e della curvatura della superficie anteriore dell'occhio.

Cheratometrie		Cheratometrie	
	n0 = 1 n1 = 1,3375		n1 = 1,376 n2 = 1,336
Sim-k	K1 = 45,12 D @ 169° K2 = 48,63 D @ 79° Avg = 46,81 D Cyl = -3,50 D Ax 169°	Posteriore Ø=3mm	K1 = -6,97 D @ 173° K2 = -8,53 D @ 83° Avg = -7,67 D Cyl = +1,56 D Ax 173°
Anteriore Ø=3mm	K1 = 46,71 D @ 175° K2 = 53,02 D @ 85° Avg = 49,67 D Cyl = -6,31 D Ax 175°	Posteriore Ø=5mm	K1 = -6,62 D @ 173° K2 = -7,56 D @ 83° Avg = -7,06 D Cyl = +0,94 D Ax 173°
Anteriore Ø=5mm	K1 = 45,45 D @ 172° K2 = 49,28 D @ 82° Avg = 47,28 D Cyl = -3,83 D Ax 172°	Posteriore Ø=7mm	K1 = -6,42 D @ 175° K2 = -7,00 D @ 85° Avg = -6,70 D Cyl = +0,58 D Ax 175°
Anteriore Ø=7mm	K1 = 44,37 D @ 173° K2 = 46,74 D @ 83° Avg = 45,52 D Cyl = -2,37 D Ax 173°		

Figura 3.7 Cheratometrie

Sim-k rappresenta la simulazione delle letture che si otterrebbero con un cheratometro in riferimento ai meridiani principali: il più curvo e il più piatto. La zona considerata ha un'ampiezza variabile a seconda della curvatura della cornea misurata.

Le cheratometrie misurano il **raggio di curvatura** della cornea in due direzioni principali:

- Curvatura orizzontale (**K1**): raggio di curvatura e asse (orientamento, @) del meridiano più piatto
- Curvatura verticale (**K2**): raggio di curvatura e asse (orientamento, @) del meridiano più curvo
- **Avg** è la curvatura media della cornea, che viene calcolata come la media delle curvature nei due meridiani principali (orizzontale e verticale) della cornea
- **Cyl** rappresenta la differenza di potenza tra i due meridiani principali della cornea (orizzontale e verticale), ed è una misura della **toricità della cornea**, ovvero quanto la cornea è irregolare o distorta. La toricità corneale è spesso descritta come la differenza in diottrie tra la curvatura più piatta (K1) e la curvatura più ripida (K2). Il valore di Cyl rappresenta questa differenza.

Oltre al SimK, sono presenti i valori di curvatura e orientamento del meridiano più piatto e di quello ad esso perpendicolare nelle zone di diametro 3, 5 e 7 mm della cornea.

3.2.3. Asfericità corneale

Le asfericità corneali descrivono come varia la curvatura della cornea dal centro verso la periferia. Per due diametri corneali (6 o 8 mm) vengono visualizzati diversi indici di forma per la superficie anteriore e posteriore della cornea.

Rf: Indica la curvatura del **meridiano più piatto** della cornea, espresso in diottrie.

Rs: Rappresenta la curvatura del **meridiano più ripido**, anch'esso espresso in diottrie.

Il parametro **P** è una misura della **forma geometrica della cornea**, che descrive quanto e come la curvatura cambia dal centro alla periferia.

Si usa per distinguere:

- **Cornea prolata:** più curva al centro, più piatta in periferia → $P < 0$
- **Cornea oblata:** più piatta al centro, più curva in periferia → $P > 0$

RMS/A: Root mean square per unità di superficie. Questo valore misura la regolarità della superficie corneale, cioè quanto si discosta. Un valore basso indica una superficie più regolare, mentre un valore più alto suggerisce irregolarità.

Asfericità corneale	
Anteriore Ø=6,0mm	$rf = 49,50 \text{ D Ax } 172^\circ$ $rs = 55,97 \text{ D}$ $p = -1,79$ $\Delta \text{RMS/A} = 0,31 \mu\text{m/mm}^2$
Posteriore Ø=6,0mm	$rf = -7,83 \text{ D Ax } 172^\circ$ $rs = -9,72 \text{ D}$ $p = -2,20$ $\Delta \text{RMS/A} = 0,68 \mu\text{m/mm}^2$
Anteriore Ø=8,0mm	$rf = 48,78 \text{ D Ax } 173^\circ$ $rs = 52,95 \text{ D}$ $p = -0,88$ $\Delta \text{RMS/A} = 0,23 \mu\text{m/mm}^2$
Posteriore Ø=8,0mm	$rf = -7,50 \text{ D Ax } 174^\circ$ $rs = -8,58 \text{ D}$ $p = -0,93$ $\Delta \text{RMS/A} = 0,49 \mu\text{m/mm}^2$

Figura 3.8 Asfericità corneale

3.2.4. Analisi refrattiva

Tutti gli indici in questo gruppo sono calcolati a partire dal fronte d'onda corneale, relativo a una pupilla d'ingresso posizionata nella stessa sede della pupilla del paziente, per diametri compresi tra 2 e 7 mm.

Sia la superficie corneale anteriore che quella posteriore misurate vengono prese in considerazione, e viene effettuato un *ray tracing* secondo quanto descritto di seguito.

Un fascio di raggi paralleli all'asse dello strumento e che passa all'interno della pupilla d'ingresso dell'occhio viene tracciato attraverso le superfici corneali anteriore e posteriore, utilizzando la legge di Snell. Per ciascun raggio incidente, vengono calcolati il punto di intersezione con la superficie corneale anteriore e l'angolo di incidenza rispetto alla normale alla superficie anteriore. Il raggio rifratto dalla superficie anteriore viene ottenuto applicando la legge di Snell, considerando un indice di rifrazione dell'aria $n_1 = 1,0$ e dello stroma corneale $n_2 = 1,376$.

Questo raggio rifratto viene poi considerato come raggio incidente sulla superficie corneale posteriore, e si applica lo stesso procedimento descritto sopra per calcolare il raggio rifratto da questa superficie, utilizzando la legge di Snell con indice dello stroma $n_2 = 1,376$ e dell'umor acqueo $n_3 = 1,336$.

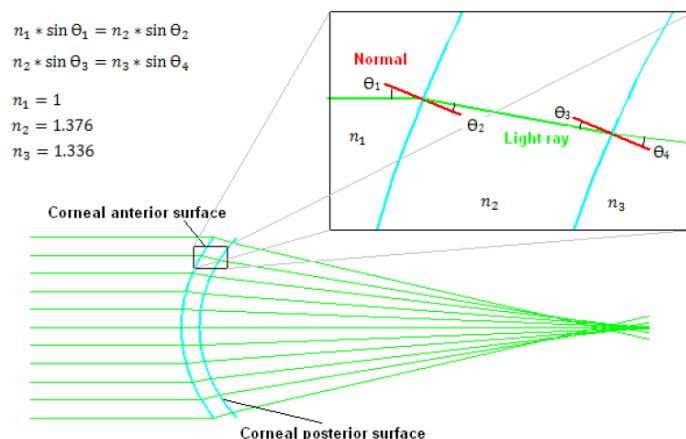


Figura 3.9 Schema dell'analisi refrattiva

Cyl: indica il valore del cilindro corneale e il suo asse

Mean Pupil Power (MMP): è il potere corneale equivalente (in D)

Longitudinal Spherical Aberration LSA: aberrazione sferica longitudinale espressa in diottrie

Analisi refrattiva	
Ø=4.0mm	Cyl = -4,83 D Ax 171°
	MPP = 46,50 D
	▲ LSA = -2,39 D

Figura 3.10 Analisi refrattiva

3.2.5. Screening del cheratocono

SIf (Indice di Simmetria anteriore): Questo indice è definito come la differenza della curvatura gaussiana anteriore media (espressa in diottrie) di due zone circolari di 3 mm di diametro con centro a $\pm 1,5$ mm di distanza dal vertice corneale e posizionate temporalmente a 8° rispetto al meridiano verticale.

SIf (Indice di Simmetria posteriore): Questo indice è definito come la differenza della curvatura gaussiana posteriore media (espressa in diottrie) di due zone circolari di 3 mm di diametro con centro a $\pm 1,5$ mm di distanza dal vertice corneale e posizionate temporalmente a 8° rispetto al meridiano verticale.

KVf (*Keratoconus Vertex front*): punto più elevato dell'ectasia sulla superficie anteriore.

KVb (*Keratoconus Vertex back*): punto più elevato dell'ectasia sulla superficie posteriore.

BCV (*Baiocchi Calossi Versaci front Index*) valuta la presenza e la collocazione di un'ectasia per mezzo di un'analisi aberrometrica. BCV molto vicini a 0 indicano cornee normali. Più lo stadio del cheratocono è avanzato, più il valore di BCV aumenta.

Thk (*Thickness*): spessore della cornea in μm .

Screening del cheratocono	
▲	SIf = 9,21 D
⊞	KVf = 38 μm
▲	BCVf = 4,14 D @ 243°
▲	SIf = 2,11 D
⊞	KVb = 78 μm
▲	BCVb = 3,91 D @ 225°
▲	Thk = 462 μm
Classe:	
Compatibile con cheratocono	

Figura 3.11 Screening del cheratocono

4. Interventi per la cura del cheratocono

Il cheratocono è una malattia a carattere progressivo, la cui evoluzione comporta un progressivo peggioramento della qualità visiva. Nonostante i numerosi progressi nella gestione clinica, attualmente non esiste una terapia in grado di garantire la risoluzione definitiva della patologia. Sono disponibili diverse metodiche correttive che mirano principalmente a compensare i difetti visivi indotti dalle deformazioni corneali e a mantenere una buona funzione visiva.

La scelta del trattamento più appropriato dipende dallo stadio di avanzamento della malattia e dalle caratteristiche individuali del paziente. È quindi compito del medico valutare, caso per caso, quale approccio correttivo risulti più indicato per garantire il miglior equilibrio possibile tra qualità visiva e stabilità corneale.

Di seguito verrà presentata una panoramica delle principali strategie correttive disponibili per il cheratocono, mettendone in evidenza sia le potenzialità sia i limiti, con l'obiettivo di fornire un quadro chiaro delle possibilità terapeutiche a disposizione del clinico.

4.1. Occhiali e lenti a contatto

Nei primi stadi di malattia in cui la riduzione dell'acuità visiva è poca, si possono utilizzare gli occhiali o **lenti a contatto toriche morbide**. In alcuni casi il cheratocono si associa a miopia elevata e le lenti a contatto morbide sono molto utili in questi pazienti. (45)

Le lenti a contatto morbide offrono una visione migliore rispetto agli occhiali (46) e soprattutto quelle più spesse e con basso contenuto d'acqua, riescono a correggere anche lievi astigmatismi irregolari. Inoltre, garantiscono un ricambio lacrimale sufficiente, un'ossigenazione corneale ottimale, facilità di manipolazione e bassi tassi di infezione se maneggiate correttamente. (47)

I materiali usati per la realizzazione delle lenti morbide sono principalmente idrogel convenzionale e silicone idrogel, questi materiali garantiscono un buon comfort durante l'utilizzo e una correzione visiva efficace.

Un aspetto molto importante è la valutazione del "fitting" della lente sull'occhio e la valutazione dell'acuità visiva: movimenti della lente di 1-2 mm sono considerati accettabili, talvolta è tollerabile anche un movimento fino a 3 mm, purché l'acuità visiva sia buona e l'utilizzo della lente confortevole. (45)

Le irregolarità corneali gravi richiedono l'utilizzo delle **lenti gas permeabili (RGP)** che permettono la correzione dell'astigmatismo irregolare e in questi casi garantiscono una visione migliore rispetto alle morbide. Lo svantaggio di questo tipo di lenti è che sono spesso associate a fastidio e sensazione di corpo estraneo, difficoltà di centratura dell'ottica in apici conici fortemente decentrati e, in alcuni casi avanzati, impossibilità di applicare correttamente la lente. (47)

Nonostante gli aspetti negativi appena citati le lenti RGP rappresentano la prima scelta per il miglioramento visivo nei casi di KC medio e avanzato.

Le lenti RGP tendono solitamente ad appoggiarsi sull'apice del cono; pertanto, per adattarle nei pazienti con cheratocono, si ricorre a lenti con tre zone di curvatura (una centrale e due periferiche) o curve periferiche multiple, rendendo necessarie prove specifiche e in alcuni casi lenti personalizzate. (45)

Nei casi di cheratocono iniziale o lieve possono essere utilizzate lenti RGP tradizionali, con possibilità di ottenere un fitting ottimale. Tuttavia, con l'avanzare della malattia, diventa difficile ottenere un adattamento ideale e può essere necessario accettare un fitting di compromesso, purché non causi danni alla superficie oculare.

È importante selezionare materiali con alta permeabilità all'ossigeno per prevenire alterazioni corneali correlate all'ipossia, per ovviare a questo problema solitamente viene usato il silicone-acrilato per migliorare la permeabilità all'ossigeno.

La valutazione del “fitting” della lente viene fatto solitamente dopo circa 30 minuti dall'applicazione della lente e viene valutato sia in dinamica sia in statica. Per quanto riguarda il fitting dinamico (45), l'adattamento viene considerato accettabile quando la lente risulta ben centrata sulla cornea e mostra una buona stabilità nonostante i movimenti degli occhi e il paziente mantiene il confort in tutte le posizioni. Il movimento della lente inoltre non deve superare 1 mm ad ogni ammiccamento e la lente non deve oltrepassare il limbus. Il fitting statico viene valutato instillando fluoresceina nell'occhio ed esaminando con filtro blu cobalto, con o senza filtro Wratten. (45)

Le lenti RGP non sempre vengono ben tollerate dai pazienti, e nel caso in cui le lenti morbide non possono essere utilizzate a causa del difetto visivo troppo elevato, sono state studiate delle alternative alle RGP per garantire un confort maggiore.

Tra questi vi sono le lenti di tipo “**piggyback**” (47), con questo tipo di tecnica si utilizzano due lenti a contatto: una lente morbida sotto e sopra di essa viene posizionata una lente in RGP.

Questa tecnica garantisce un maggior confort per il paziente ma comunque riuscendo a garantire una buona acuità visiva.

La valutazione del posizionamento della lente con l'approccio piggyback riveste un ruolo fondamentale. Inizialmente si applica la lente a contatto morbida che deve essere in materiali che garantiscono una permeabilità molto elevata come ad esempio idrogel silicone in quanto devono essere applicate due lenti sulla superficie della cornea.

Sono anche disponibili delle lenti personalizzate in cui è presente un alloggiamento (45) nella lente morbida in cui viene posizionata l'RGP in modo da minimizzare gli spostamenti.

Questo tipo di lenti possono essere un'alternativa alle RGP anche se sono comunque caratterizzate da alcuni fattori di rischio che vanno tenuti in considerazione: rischio di perdita della lente rigida, rischio di alterazioni ipossiche, difficoltà nella gestione e manutenzione quotidiana di due lenti.

L'altra alternativa alle lenti RGP sono le **lenti ibride** (45): sono costituite da una lente RGP nella parte centrale e da una parte periferica morbida. In questo modo si combinano le prestazioni visive di una lente rigida e il confort e la stabilità di una morbida. (Fig. 4.1, estratta da (48))

Come le lenti piggyback vengono consigliate soprattutto in caso di intolleranza o impossibilità di un fitting ottimale con le RGP e scarsa centratura della lente.



Figura 4.1 Lente ibrida, la parte centrale è rigida mentre la parte periferica è costituita da una lente morbida

Nei casi avanzati di KC il trattamento si avvale principalmente delle **lenti sclerali** (32), le quali poggiano direttamente sulla sclera lasciando uno spazio tra la loro superficie interna e la cornea. (Fig. 4.2, estratta da (49))

Queste lenti sono realizzate in materiali rigidi gas-permeabili ad elevata permeabilità all'ossigeno (35). La loro applicazione determina la formazione di un serbatoio lacrimale retrostante che contribuisce in maniera significativa al comfort del paziente. Negli ultimi anni, il livello di comfort garantito dalle lenti sclerali è ulteriormente migliorato grazie alla disponibilità di materiali con elevata trasmissibilità all'ossigeno.

I principali vantaggi delle lenti sclerali sono il comfort elevato, la stabilità visiva e la possibilità di ritardare o evitare la cheratoplastica; lo svantaggio è rappresentato dalla gestione più complessa, che richiede l'uso di plungers per inserimento e rimozione, oltre a un regime di manutenzione accurato e alla sostituzione frequente della soluzione salina. (45)

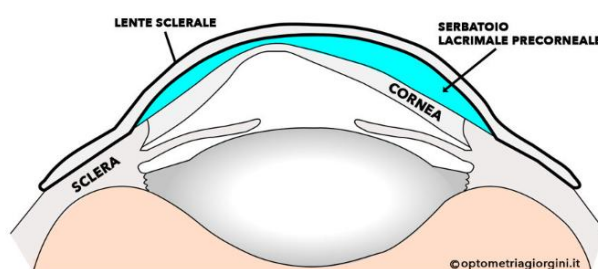


Figura 4.2 Lente sclerale poggia sulla sclera e questo porta alla formazione di un serbatoio lacrimale

4.2. Anelli corneali intrastromali

Per i pazienti con KC moderato-grave che non tollerano le RGP, si può ricorrere all'impianto di **segmenti anulari intracorneali (ICRS)**. Furono inizialmente introdotti per la correzione della miopia lieve, ma oggi sono usati anche per la riduzione della miopia e dell'astigmatismo irregolare associati al cheratocono. I segmenti, realizzati in polimetilmetacrilato, hanno forma a semiluna, con lunghezze d'arco e spessori variabili per adattarsi alle caratteristiche del cono. (46)

Gli ICRS vengono posizionati nella zona dello stroma periferico, a circa 2/3 dello spessore (Fig. 4.3 estratta da (50)), essi inducono una variazione della superficie anteriore mantenendo l'asfericità positiva della cornea. (51) Sono disponibili vari tipi di ICRS che differiscono per spessore, diametro e profilo. La corretta scelta dipende principalmente dall'errore refrattivo, dallo spessore corneale e dai valori cheratometrici del paziente con KC. (47) In generale, i segmenti con diametro minore determinano un effetto appiattente più marcato e sono spesso utilizzati nei pazienti con errori refrattivi più elevati.

La scelta dei pazienti da sottoporre a questo tipo di intervento va valutata con attenzione, non sono presenti linee guida universali ma i criteri principali per poter procedere con l'impianto sono: acuità visiva corretta inferiore a 9 decimi, intolleranza alle lenti a contatto, assenza di cicatrici corneali. (47) La creazione del tunnel stromale per l'inserimento può essere effettuata con tecnica meccanica, che consiste in un'incisione radiale con bisturi a diamante seguita dalla dissezione con strumenti semicircolari, oppure con laser a femtosecondi (46), il quale permette di ottenere in pochi secondi un tunnel circolare continuo e preciso, riducendo il rischio di traumi alla cornea.

Il meccanismo d'azione degli ICRS si basa sull'appiattimento della cornea nella zona del cono, che determina un relativo incurvamento (steepening) (46) delle aree periferiche. Questo processo induce

un rimodellamento della superficie anteriore e contribuisce ad aumentare la stabilità biomeccanica della cornea, soprattutto nelle forme ectasiche sottili.



Figura 4.3 Immagine di due segmenti intrastromali impiantati superiormente ed inferiormente in un paziente con cheratocono

La maggior parte degli studi (47) riporta risultati soddisfacenti dopo l'impianto di ICRS, con miglioramenti significativi dell'acuità visiva e degli esami topografici, questi miglioramenti tendono a mantenersi stabili nel tempo.

L'impianto è considerato una tecnica sicura e reversibile, ma non priva di complicanze, riportate in una percentuale non trascurabile di casi (fino al 35%) (46). Tra queste rientrano difetti epiteliali, perforazioni intraoperatorie, posizionamenti superficiali o disomogenei, decentramenti e, nei segmenti troppo superficiali, cheratite infettiva ed esposizione dell'impianto. Più frequenti, ma generalmente clinicamente irrilevanti, sono i depositi intrastromali, correlati sia allo spessore del segmento che al tempo dall'impianto.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi modelli di ICRS con l'obiettivo di migliorare i risultati visivi e ridurre gli effetti collaterali.

Due tipologie ampiamente utilizzate sono gli **Intacs SK**, progettati per i casi di cheratocono severo, caratterizzati da una zona ottica ridotta (6 mm) e da una sezione ellittica, che permettono di trattare ectasie più avanzate limitando l'abbagliamento; e gli **anelli di Ferrara**, in polimetilmetacrilato, con sezione triangolare e arco più ampio (fino a 210° nelle versioni più recenti), che hanno dimostrato di migliorare acutezza visiva non corretta (UCVA), migliore acuità visiva corretta (BCVA) e cheratometria con stabilità nel tempo. (46)

Per concludere, gli ICRS rappresentano una valida opzione terapeutica nel cheratocono, in grado di migliorare la qualità visiva e la regolarità corneale, anche se per la maggior parte dei pazienti non sostituiscono del tutto la necessità di correzioni ottiche aggiuntive.

4.3. Lenti intraoculari facheiche

Nei pazienti con KC già trattati con impianto di ICRS, può persistere un errore refrattivo residuo non correggibile con procedure laser, che rischierebbero di indebolire ulteriormente la cornea. In questi casi, una valida alternativa è rappresentata dalle **lenti intraoculari (IOL) facheiche**, disponibili in modelli anteriori e posteriori, anche torici, impiantabili da sole o in combinazione con gli ICRS per ottimizzare la correzione visiva.

Nel tempo i materiali (52) delle IOL fache hanno conosciuto un'evoluzione significativa. I primi modelli, realizzati in PMMA rigido, garantivano stabilità ottica ma richiedevano ampie incisioni e comportavano un elevato rischio di perdita endoteliale. Successivamente, l'introduzione di materiali più flessibili e biocompatibili, come gli acrilici idrofili e idrofobici, ha permesso la produzione di lenti pieghevoli impiantabili con incisioni ridotte. Un ulteriore avanzamento è stato l'impiego del Collamer, un copolimero idrofilo con una piccola quota di collagene, utilizzato nelle IOL, capace di migliorare trasparenza e tollerabilità grazie alla formazione di un sottile film proteico sulla superficie ottica. Anche il silicone, idrofobico o idrofilo, è stato applicato in diversi modelli da camera posteriore, mentre gli impianti più recenti sfruttano strutture composite, che combinano materiali diversi per ottimizzare flessibilità e ridurre il rischio di complicanze intraoculari. (52)

È possibile classificare le IOL fache in base al posizionamento all'interno della struttura oculare:

- Lenti da camera anteriore ad ancoraggio angolare, fissate all'angolo irido-corneale, oggi poco utilizzate per l'elevato rischio di perdita endoteliale;
- Lenti a fissazione iridea (iris-claw), come le Artisan/Verisyse e Artiflex/Veriflex, ancorate direttamente allo stroma irideo;
- Lenti da camera posteriore, collocate dietro l'iride e davanti al cristallino, tra cui le più diffuse sono le ICL (Implantable Collamer Lens) in collamer, le PRL in silicone e le Sticklens. (52) (Fig. 4.4 estratta da (53))

Ciascun modello presenta vantaggi e limitazioni: le lenti iridee sono considerate semplici e stabili, mentre quelle posteriori garantiscono una qualità ottica superiore e minore impatto sull'endotelio, pur richiedendo un posizionamento e dimensionamento estremamente accurato per assicurare una distanza dal cristallino adeguata.

L'intervento dovrebbe essere riservato a pazienti con refrazione e cheratometrie stabili essendo però il KC una patologia progressiva rimangono alcuni dubbi sulla riuscita a lungo termine dell'intervento. Le principali indicazioni comprendono: un'acuità visiva corretta (BSCVA) pari o superiore a 20/50, cornea centrale trasparente, valori cheratometrici ≤ 52.00 D e refrazione stabile (con astigmatismo ≤ 3.00 D) da almeno due anni. (46)

In assenza di tali criteri, procedure alternative come la cheratoplastica perforante o il cross-linking corneale possono garantire esiti visivi più favorevoli.

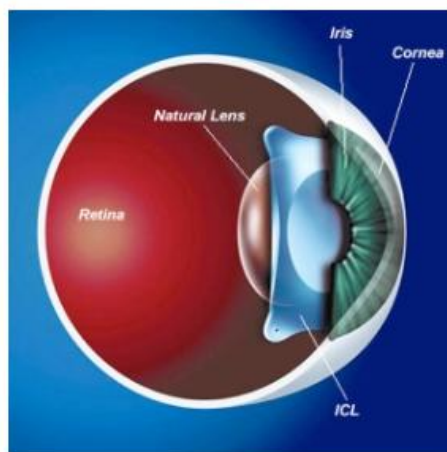


Figura 4.4 Lente facha ICL

4.4. Cheratoplastica

Il trattamento di scelta per le forme avanzate di cheratocono è la **cheratoplastica perforante (PK)** e negli ultimi anni, grazie ai progressi delle tecniche chirurgiche, è stata introdotta la **cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK)**. (47)

La PK prevede la sostituzione dell'intero spessore corneale, coinvolgendo quindi tutti gli strati fino all'endotelio. La DALK (54), invece, consiste nella rimozione completa o quasi dello stroma corneale, preservando la membrana di Descemet e l'endotelio del ricevente. (Fig. 4.5 estratta da (55)). Questa ha come scopo quello ottenere risultati visivi sovrapponibili a quelli della PK, riducendo al contempo il rischio di rigetto endoteliale e, di conseguenza, la possibilità di uno scompenso del lembo sia precoce sia tardivo.

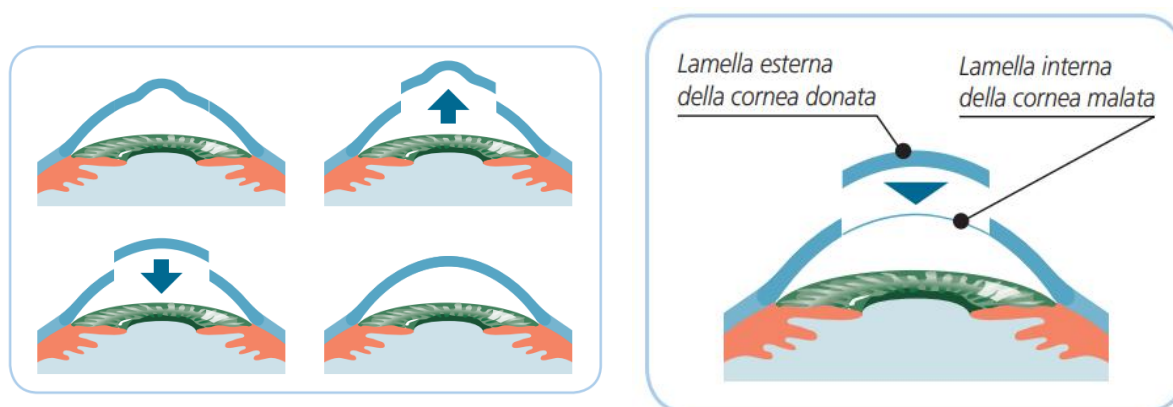


Figura 4.5 A sinistra è rappresentata la schematizzazione della Cheratoplastica perforante (PK) a destra è rappresentata la schematizzazione della cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK).

Nel KC la DALK rappresenta l'indicazione principale, poiché la patologia non interessa l'endotelio corneale. Da un punto di vista tecnico, la procedura può essere distinta in due varianti:

- DALK pre-descemetica: il letto stromale residuo del ricevente comprende sia lo stroma che la membrana di Descemet. Si tratta di una tecnica relativamente più semplice da eseguire, ma la presenza di irregolarità a livello dell'interfaccia stromale può determinare un recupero visivo più lento e un'acuità visiva finale non sempre ottimale. (54)
- DALK descemetica: prevede la rimozione completa anche dello strato stromale pre-descemetico, con esposizione diretta della membrana di Descemet. Questa variante consente di ottenere in genere una migliore acuità visiva post-operatoria, ma comporta un rischio più elevato di perforazione intraoperatoria, che in alcuni casi rende necessaria la conversione a cheratoplastica perforante. (54)

Le principali complicanze dopo un trapianto di cornea comprendono rigetto dell'innesto, infezioni, problemi a livello del sito d'incisione, glaucoma e, nei casi più gravi, fallimento del trapianto. (56) Gli episodi di rigetto lieve sono relativamente comuni e, nella maggior parte dei casi, vengono gestiti in modo efficace con l'uso di colliri cortisonici. Al contrario, il fallimento dell'innesto è raro.

In generale, la cornea è relativamente protetta dal rigetto poiché non è irrorata da vasi sanguigni. Tuttavia, in presenza di neovascolarizzazione corneale profonda ed estesa, gli elementi del sistema immunitario possono penetrare nella cornea e causare un rigetto severo, con un conseguente aumento del tasso di fallimenti.

5. Cross-Linking Corneale

Il cross-linking corneale (CXL) rappresenta attualmente il trattamento di riferimento per rallentare o arrestare la progressione del cheratocono. A differenza delle metodiche puramente correttive, che si limitano a compensare i difetti visivi indotti dalla deformazione corneale, il cross-linking mira a intervenire direttamente sulla biomeccanica della cornea, aumentando la rigidità stromale e quindi la resistenza alla deformazione. L'indicazione principale a questa procedura è data dall'evidenza di progressione della malattia, che si manifesta con peggioramento della curvatura corneale, riduzione dello spessore e peggioramento della qualità visiva. In tali casi, l'obiettivo del trattamento non è tanto quello di migliorare immediatamente l'acuità visiva, quanto piuttosto di stabilizzare la patologia e prevenire l'evoluzione verso forme più gravi che potrebbero richiedere interventi chirurgici invasivi, come il trapianto di cornea.

5.1. Principi del cross-linking corneale

Il cross-linking corneale è una terapia chirurgica che ha come scopo quello di aumentare la connessione tra le fibre collagene dello stroma corneale e di conseguenza di aumentare la resistenza del tessuto (Fig.5.1).

La tecnica prevede una prima *fase di preparazione* in cui il paziente viene fatto posizionare nella sala operatoria, l'occhio da operare viene preparato e disinfettato, una seconda *fase di "impregnazione"* della cornea, tramite l'istallazione di gocce di collirio a base di Riboflavina (vitamina B2); successivamente si procede alla *fase di "irradiazione"* esponendo il tessuto corneale ad un fascio di radiazione ultravioletta di tipo A di lunghezza d'onda tra i 315 e i 400 nanometri.



Figura 5.1 A. Fibre collagene in una cornea normale; B. Fibre collagene in una cornea con cheratocono: le fibre sono assottigliate e i legami rotti; C. Fibre collagene in una cornea con cheratocono dopo Cross-Linking. La cornea risulta irrobustita. (55)

Grazie all'azione combinata della vitamina B2 e dei raggi UVA si ottiene un incremento dei ponti molecolari all'interno dello stroma corneale rendendo la cornea più resistente e rigida. (57)

La Riboflavina o vitamina B2 svolge un ruolo fondamentale nell'intervento di CXL.

La Riboflavina (Fig. 5.2) è un composto di colore giallo poco solubile in acqua, stabile al calore e fluorescente se sottoposto a luce ultravioletta. (58) È il precursore di importanti cofattori come la flavinmononucleotide (FMN) e del flavinadenindinucleotide (FAD) coenzimi che sono essenziali per il metabolismo di proteine, grassi e carboidrati. In soluzione la Riboflavina è fotosensibile e per azione della luce si decompone in lumiflavina o in lumicromo. (59), (60)

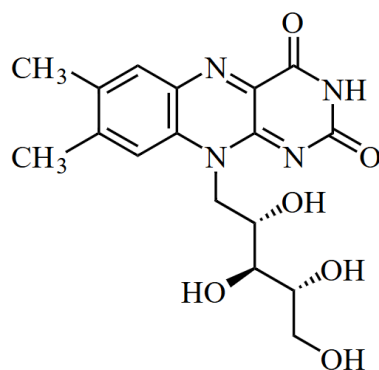


Figura 5.2 Struttura chimica della Riboflavina (58)

Essa agisce come fotomediante, aumentando considerevolmente l'assorbimento della luce UVA durante l'esposizione allo stroma corneale. È stato dimostrato che l'assorbimento della luce UVA all'interno delle lamelle stromali corneali è di circa il 30%, mentre la combinazione con le proprietà fotomediatiche della Riboflavina aumenta tale assorbimento dal 30% al 95%. (61)

Dopo l'esposizione, la Riboflavina viene eccitata, generando così specie reattive dell'ossigeno: ossigeno singoletto e radicali liberi che reagiscono con i gruppi disponibili nelle vicinanze. Sono queste specie reattive a innescare le reazioni chimiche che portano alla formazione di nuovi legami covalenti tra le macromolecole della matrice extracellulare. L'ossigeno singoletto interagisce con gruppi carbonilici del collagene per stabilire legami addizionali. Parallelamente, la stessa Riboflavina assorbe la radiazione proteggendo gli strati più profondi della cornea. È importante sottolineare che il CXL può causare anche il cross-linking di altre classi di macromolecole all'interno dello stroma corneale, come i proteoglicani, sia tra loro che con le molecole di collagene. (61), (62)

L'efficacia del cross-linking corneale può essere valutata attraverso *la demarcation line*, che si manifesta come una linea più scura o riflettente nello stroma corneale, è visibile tramite esame alla lampada a fessura. Questa linea è considerata da molti ricercatori un possibile indicatore della profondità e dell'estensione del trattamento. (47)

5.2. Procedure di intervento

Esistono diverse tecniche di **CXL**, ciascuna con caratteristiche, indicazioni e vantaggi specifici. La scelta del protocollo più appropriato dipende da diversi fattori, tra cui la gravità del cheratocono, lo spessore corneale, le condizioni generali dell'occhio e, in alcuni casi, anche le preferenze del paziente. Nella tecnica del **Cross-Linking Standard (Epi-Off)**, si segue il protocollo di Dresden che prevede:

- La rimozione dell'epitelio centrale per 8–10 mm di profondità
- L'applicazione di una soluzione di Riboflavina costituita da 0,1% riboflavina-5-fosfato e 20% destrano T-500 sulla superficie corneale per 30 minuti prima dell'irradiazione.
- Irradiazione corneale per 30 minuti con raggi UV-A con lunghezza d'onda di 370 nm e intensità di 3 mW/cm², per un'energia totale erogata di 5,4 J/cm². (47) Durante l'esposizione, ogni 5 minuti viene instillata sulla superficie corneale una soluzione a base di Riboflavina per mantenere costante la saturazione stromale e garantire l'efficacia del trattamento.

Nella figura 5.3 (63) viene riportata una schematizzazione del protocollo Dresden Epi-Off.

Questa procedura risulta molto efficace nello stabilizzare la cornea, ma richiede un tempo di guarigione lungo e può causare un maggiore disagio post-operatorio.

In termini di sicurezza, la corretta applicazione del protocollo di Dresda è considerata una procedura affidabile nei pazienti con spessore corneale pari o superiore a 400 μm . Al di sotto di questo valore aumenta infatti il rischio di tossicità a carico dell'endotelio corneale. Oltre allo spessore, anche la presenza di cicatrici corneali o di altre condizioni oculari infiammazioni attive, opacità stromali estese rappresentano fattori da considerare attentamente nella selezione del paziente, poiché possono influenzare la sicurezza e l'efficacia del trattamento.



Figura 5.3 Preparazione: l'occhio viene anestetizzato con un collirio; Rimozione: viene rimosso l'epitelio corneale per consentire al farmaco di penetrare correttamente; Somministrazione: viene somministrata la Riboflavina e l'occhio viene esposto ai raggi UV-A; Lente protettiva: Viene applicata una lente a contatto morbida per favorire la corretta guarigione della cornea.

Nella tecnica del **Cross-Linking Transepiteliale (Epi-On)** l'epitelio corneale non viene rimosso. Si utilizza una formulazione speciale di riboflavina in grado di attraversare l'epitelio intatto; successivamente l'occhio viene irradiato con luce UV-A. (64)

Gli studi iniziali con la tecnica epi-on hanno impiegato la stessa concentrazione di Riboflavina utilizzata nel protocollo epi-off (0,1% con destrano al 20%). Tuttavia, la natura idrofila della Riboflavina ostacola la sua diffusione attraverso l'epitelio, che è lipofilo. Per ovviare a questa limitazione, sono stati introdotti coadiuvanti nella soluzione di Riboflavina, come cloruro di benzalconio, tetracaina, trometamolo, acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) e idrossipropil metilcellulosa. (65) Queste sostanze indeboliscono le giunzioni intercellulari epiteliali, aumentando la permeabilità e consentendo una migliore penetrazione della Riboflavina nello stroma corneale. Una revisione della letteratura ha analizzato numerosi studi che hanno confrontato direttamente l'efficacia del CXL epi-on con quella del protocollo epi-off nel rallentare la progressione del cheratocono. In alcuni lavori sono state utilizzate le concentrazioni standard di Riboflavina (0,1% con destrano al 20%), mentre in altri la concentrazione di riboflavina e/o di destrano è stata modificata per migliorarne l'efficacia. In tutti i casi, l'esposizione ai raggi UVA è stata mantenuta costante, con un'irradiazione di 3 mW/cm² per 30 minuti, corrispondente a una dose totale di 5,4 J/cm².

Negli ultimi anni, è stata introdotta la **Iontoforesi corneale (I-ON-CXL)**, una tecnica innovativa con lo scopo di ottimizzare il protocollo di CXL, garantendo efficacia e sicurezza riducendo al contempo la durata complessiva del trattamento.

La iontoforesi (dal greco *iontos* = ione e *phoresis* = trasporto) si basa sul trasferimento unidirezionale di molecole cariche all'interno dei tessuti grazie a un campo elettrico a bassa intensità. Nel CXL, questo meccanismo permette di veicolare rapidamente la Riboflavina attraverso l'epitelio integro, evitando quindi la necessità della de-epitelizzazione. (66)

Il trattamento viene eseguito applicando due elettrodi collegati a un generatore di corrente continua, riportando la procedura applicata da Napolitano et. al. (67): l'elettrodo positivo a forma di cerotto è

posizionato sulla fronte del paziente; l'elettrodo negativo è applicato sulla cornea tramite un sistema di adsorbimento a vuoto e riempito con una formulazione di Riboflavina ipo-osmolare e priva di destrano, arricchita con cloruro di benzalconio, sviluppata in maniera specifica per la iontoforesi. Viene quindi applicata una corrente di 1 mA per 5 minuti, che favorisce la penetrazione della Riboflavina nello stroma corneale attraverso l'epitelio integro. Al termine della fase di imbibizione, la cornea viene irradiata con luce UV-A (10 mW/cm^2) per 9 minuti, erogando una dose totale di $5,4 \text{ J/cm}^2$. Durante l'irradiazione vengono instillate gocce di soluzione bilanciata ogni minuto per mantenere l'idratazione corneale ed evitare complicanze. (Fig. 5.4 estratta da (68))

Quando si utilizza la tecnica epi-off con iontoforesi, l'epitelio viene rimosso meccanicamente con una spatola smussa prima dell'applicazione della Riboflavina, e successivamente si procede con le stesse modalità di trattamento. In questo caso, al termine della procedura viene applicata una lente a contatto terapeutica, rimossa dopo una settimana.

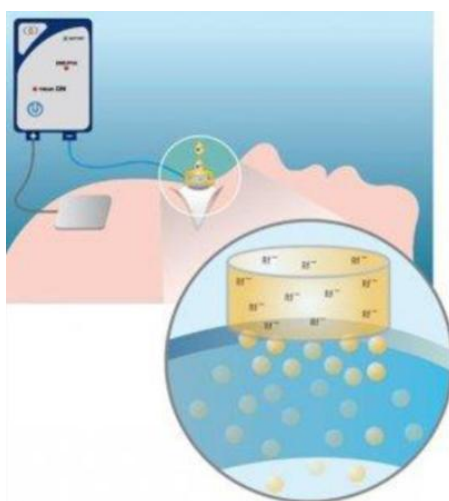


Figura 5.4 Schematizzazione della tecnica di CXL con Iontoforesi

Il **cross-linking accelerato** può essere eseguito con o senza la rimozione dell'epitelio. La procedura utilizza una maggiore intensità di luce UV-A, riducendo il tempo di esposizione totale. Questo metodo riduce significativamente la durata della procedura e aumenta il comfort del paziente.

Il CXL accelerato, che utilizza una maggiore intensità di irradiazione UV-A per ridurre il tempo necessario a fornire la stessa dose totale di energia, rappresenta una nuova alternativa. Questa tecnica si basa sulla **legge di reciprocità fotobiologica di Bunsen-Roscoe** (47), secondo cui lo stesso effetto fototossico può essere ottenuto erogando una dose energetica equivalente in un tempo più breve.

La procedura Epi-off con protocollo accelerato viene eseguita presso il Dipartimento di Oculistica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, per l'arresto della progressione del cheratocono. Questa tecnica è indirizzata a persone giovani e con uno spessore corneale non inferiore ai $400 \mu\text{m}$.

Questa procedura consente di applicare il protocollo di Dresda accelerato, con un'erogazione di 10 mW/cm^2 per 9 minuti, in modo da aumentare la potenza senza danneggiare i tessuti corneali.

Viene utilizzato l'emettitore VEGA CBM X-LINKER (69), che emette una potenza di 10 mW/cm^2 con una lunghezza d'onda di 330 nm . (Fig. 5.5)



Figura 5.5 VEGA CBM X-LINKER, emettitore di raggi UV-A, il sistema è costituito da una testa ottica (1), un braccio snodabile (2), un monitor (3) e da un footswitch (4)

Il sistema è costituito da una testa ottica (1) dotata di un array di LED che emettono in modo continuo nel campo UV-A, integrata con una telecamera che consente di monitorare in tempo reale le fasi del trattamento. La testa è collegata a un braccio snodabile e auto bilanciato (2), che permette di posizionare lo strumento in maniera confortevole e stabile durante l'utilizzo.

Il monitor (3) consente di seguire visivamente l'intera procedura, supportando l'operatore con una guida passo-passo. Per facilitare l'esecuzione, il sistema è dotato anche di un comando a pedale (footswitch, 4), che consente di gestire l'attivazione dell'emissione e le diverse fasi operative senza interrompere la sterilità del campo. (69)

Prima di iniziare il trattamento, vengono eseguiti i controlli di sicurezza: si effettua un controllo di erogazione della potenza e che sia pari a $10 \text{ mW/cm}^2 \pm 10\%$ di tolleranza.



Figura 5.6 Monitor Vega in cui viene segnalato che si sta eseguendo il power check.

Per controllare la potenza erogata da VEGA viene usato un misuratore di di UV-A che misura le emissioni della testa ottica. (Fig. 5.7, estratta da (70))



Figura 5.7 Misuratore di raggi UV-A

Tramite il regolatore del diaframma, che costituisce un componente dell'emettitore UV-A, si procede alla messa a fuoco del fascio luminoso e alla regolazione dell'area irradiata. Contestualmente, viene verificato che l'intensità della radiazione emessa rientri nel valore previsto di $10 \text{ mW/cm}^2 \pm 1$, garantendo così la corretta erogazione del trattamento. Una volta che la macchina è accesa e pronta (fase Step Zero), si procede con la fase di imbibizione della cornea con Riboflavina.

Prima di iniziare l'intervento e quindi la fase di imbibizione si somministrano pilocarpina al 2%: agente miotico per indurre miosi e ridurre il rischio di esposizione retinica e anestetici topici: ossibuprocaina (venoxinato) e lidocaina, per garantire analgesia e comfort al paziente.

A questo punto l'occhio viene preparato: si procede con la disinfezione per 5 minuti con soluzione di iodopovidone e viene poi stabilizzato mediante l'applicazione di un blefarostato.

L'intervento prevede innanzitutto la **rimozione dell'epitelio corneale**, eseguita con l'ausilio di un raschietto per ottenere una de-epitelizzazione completa della superficie. Successivamente si passa alla **fase di imbibizione**, durante la quale la cornea è stata instillata con Riboflavina (Ricrolin 2ml, Riboflavina 0,1%) per circa 15 minuti. Questo passaggio ha lo scopo di saturare lo stroma corneale e garantire l'efficacia del trattamento.

Terminata l'imbibizione, l'occhio è sottoposto a **irradiazione con raggi UV-A** secondo il protocollo Dresda accelerato, per una durata di circa 9 minuti. Durante questa fase vengono instillate a intervalli regolari ulteriori gocce di Riboflavina e soluzione salina bilanciata, così da mantenere sia una corretta idratazione corneale sia un'adeguata concentrazione del cromoforo. (Fig. 5.8)



Figura 5.8 Instillazione di gocce di riboflavina durante la fase di irradiazione tramite raggi UV-A.

Nella **fase finale** della procedura, viene applicato un collirio antibiotico e una lente a contatto terapeutica, con la duplice funzione di proteggere la superficie corneale e favorire la cicatrizzazione epiteliale.

Per quanto riguarda la terapia post-operatoria il paziente è stato dimesso con prescrizione di una terapia domiciliare a base di: antibiotico topico, per prevenire infezioni, antidolorifico, per il controllo della sintomatologia, soluzione cicatrizzante, utile a favorire la guarigione epiteliale.

6. Analisi delle tematiche biotecnologiche associate al cross linking corneale

Il cheratocono è una patologia corneale progressiva caratterizzata da un progressivo assottigliamento e da una riduzione della rigidità biomeccanica degli strati corneali. Tali alterazioni strutturali comportano una deformazione della superficie corneale che si traduce in un astigmatismo irregolare e in un peggioramento della qualità visiva.

La correzione ottica può essere tentata mediante occhiali o lenti a contatto, ma nei casi più avanzati tali ausili si rivelano spesso insufficienti a garantire un'adeguata acuità visiva.

La tecnica del cross-linking corneale (CXL) ha assunto un ruolo centrale nella gestione del cheratocono, con l'obiettivo primario di stabilizzare la progressione della malattia.

L'effetto del trattamento si basa sull'induzione di legami covalenti addizionali tra le fibre collagene dello stroma corneale, ottenuti attraverso l'applicazione combinata di Riboflavina e radiazione ultravioletta. In questo modo, la cornea acquisisce maggiore resistenza biomeccanica, con un potenziale rallentamento o arresto dell'evoluzione ectasica. In alcuni pazienti, oltre alla stabilizzazione, è stato osservato anche un miglioramento dei parametri topografici e, conseguentemente, dell'acuità visiva.

La valutazione dell'efficacia del CXL può essere condotta attraverso molteplici approcci: dalla best corrected visual acuity (BCVA), che fornisce una misura funzionale della visione, fino alle mappe topografiche e tomografiche, che consentono un'analisi dettagliata della morfologia e della regolarità corneale. Negli ultimi anni, sono stati proposti numerosi indici quantitativi (cheratometrici, pachimetrici e di irregolarità) volti a descrivere in maniera più precisa i cambiamenti indotti dal trattamento.

Lo scopo di questo lavoro è quindi valutare se gli indici selezionati possano rappresentare strumenti utili per analizzare la risposta al cross-linking corneale, contribuendo a definire in modo più chiaro il quadro clinico del paziente e a comprendere meglio i fattori che influenzano la riuscita della procedura.

6.1. Criteri di selezione dei pazienti e degli indici topografici

Per lo svolgimento di questo studio sono stati presi in considerazione i pazienti operati presso il Dipartimento di Oculistica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, negli ultimi cinque anni, sottoposti a cross-linking corneale con protocollo di Dresda o con protocollo accelerato.

Per questo studio sono stati selezionati 52 pazienti con età che varia tra i 19 e i 77 anni, con una media di 32 anni.

Per l'analisi, i soggetti sono stati suddivisi in quattro gruppi in base alla gravità del cheratocono, secondo la classificazione di Amsler-Krumeich. Sono stati esclusi dal trattamento di cross-linking corneale i pazienti che presentavano cicatrici stromali o pregresse lesioni corneali, in quanto tali condizioni possono interferire con l'efficacia e la sicurezza della procedura.

L'analisi topografica è stata condotta valutando diversi indici corneali, rilevati in tre momenti: prima dell'intervento, a un mese e a sei mesi dal trattamento.

Tra i parametri considerati, il **Kmax** rappresenta la curvatura massima della cornea, solitamente localizzata all'apice del cono. È un indice molto sensibile ai cambiamenti locali ed è spesso utilizzato come principale indicatore di progressione della malattia. Tuttavia, trattandosi di una misura puntuale,

può risultare più variabile e meno rappresentativa dello stato complessivo della cornea. Valori compresi tra 48 e 55 diottrie sono generalmente considerati sospetti.

Nella tabella 2 sono riportati i valori di Kmax acquisiti prima dell'intervento, dopo un mese dall'intervento e dopo sei mesi.

Tabella 2 Anagrafica dei pazienti, stadio del cheratocono, valori del Kmax prima dell'intervento di CXL, dopo 1 mese dall'intervento e dopo sei mesi.

Paziente	Genere	Età	Stato cheratocono	Kmax pre- intervento [D]	Kmax 1 mese [D]	Kmax 6 mesi [D]
1	F	31	Primo	46.92	46.75	46.82
2	M	32	Primo	50.96	51.97	51.08
3	M	24	Primo	48.24	49.69	48.08
4	M	37	Primo	49.19	49.40	49.41
5	M	28	Primo	49.91	50.25	50.74
6	M	22	Primo	49.08	49.15	-
7	M	30	Primo	50.76	49.73	50.90
8	M	25	Primo	50.61	51.85	49.08
9	M	18	Primo	50.67	49.97	48.80
10	M	40	Primo	48.06	-	49.16
11	F	77	Primo	66.96	66.92	56.29
12	M	47	Primo	49.87	50.48	50.73
13	F	21	Primo	47.83	47.34	47.28
14	M	38	Primo	52.18	52.37	51.86
15	M	27	Secondo	56.23	57.05	57.23
16	M	24	Secondo	52.4	52.56	-
17	M	29	Secondo	54.28	52.72	52.86
18	M	28	Secondo	48.95	50.09	-
19	M	28	Secondo	51.61	52.43	51.55
20	F	53	Secondo	51.07	52.36	-
21	M	27	Secondo	54.06	55.11	-
22	F	27	Secondo	52.12	53.09	54.33
23	M	34	Secondo	50.56	-	52.15
24	M	66	Secondo	49.94	50.29	50.51
25	M	27	Terzo	57.70	58.73	58.20
26	M	40	Terzo	53.64	53.27	54.06
27	M	20	Terzo	52.75	55.46	53.50
28	M	36	Terzo	56.80	57.71	56.05
29	F	27	Terzo	57.80	58.86	56.91
30	M	28	Quarto	56.21	65.45	55.42
31	M	24	Quarto	57.5	65.09	-
32	F	43	Quarto	54.56	56.15	55.97
33	M	31	Quarto	64.83	65.87	-
34	M	25	Quarto	59.04	56.88	56.07
35	M	26	Quarto	53.72	54.76	52.58
36	M	23	Quarto	65.21	68.18	62.79
37	F	36	Quarto	65.77	61.89	63.96

38	M	19	Quarto	63.06	63.91	63.28
39	M	29	Quarto	53.49	-	54.73
40	M	51	Quarto	58.90	58.64	57.83
41	M	30	Quarto	73.07	69.20	-
42	M	30	Quarto	62.18	60.68	-
43	M	30	Quarto	68.32	69.34	-
44	M	34	Quarto	61.06	65.64	60.93
45	F	21	Quarto	61.33	61.86	60.51
46	M	27	Quarto	58.04	59.54	59.38
47	F	49	Quarto	55.48	57.49	56.56
48	F	28	Quarto	68.05	68.92	-
49	M	28	Quarto	55.14	57.56	55.73
50	M	22	Quarto	57.64	57.34	56.20
51	M	33	Quarto	61.68	60.79	61.30
52	F	36	Quarto	68.79	71.62	67.78

Un altro parametro rilevante è il **Sim-K anteriore**, che simula le misurazioni di un cheratometro tradizionale, riferendosi ai due meridiani principali: K1, relativo al meridiano più piatto, e K2, relativo al meridiano più ripido.

Il Sim-K descrive quindi la curvatura media della cornea in un'area standardizzata, risultando meno "estremo" rispetto al Kmax e più facilmente confrontabile con la refrazione clinica e la pratica quotidiana (occhiali e lenti a contatto). In letteratura, uno studio clinico ha riportato valori medi di $43,53 \pm 1,02$ D in cornee normali, individuando un valore di cut-off per il cheratocono corrispondente al doppio della deviazione standard del gruppo di controllo (71).

Nella tabella 3 sono riportati i valori di Simk anteriore acquisiti prima dell'intervento, dopo un mese dall'intervento e dopo sei mesi.

Tabella 3 Anagrafica dei pazienti, stadio del cheratocono, valori del SimK prima dell'intervento di CXL, dopo 1 mese dall'intervento e dopo sei mesi.

Paziente	Genere	Età	Stato Cheratocono	SimK pre-intervento [D]	SimK 1 mese [D]	SimK 6 mesi [D]
1	F	31	Primo	44.00	44.11	44.04
2	M	32	Primo	43.69	43.86	43.83
3	M	24	Primo	43.58	42.96	43.49
4	M	37	Primo	42.17	42.10	42.10
5	M	28	Primo	43.94	43.97	43.83
6	M	22	Primo	45.76	45.69	-
7	M	30	Primo	44.05	44.20	43.89
8	M	25	Primo	45.43	45.31	44.44
9	M	18	Primo	44.66	43.47	43.58
10	M	40	Primo	44.14	-	44.22
11	F	77	Primo	39.08	38.79	39.66
12	M	47	Primo	41.99	41.75	42.32
13	F	21	Primo	43.96	43.90	43.87
14	M	38	Primo	43.48	43.52	43.60

15	M	27	Secondo	46.18	46.34	46.27
16	M	24	Secondo	45.77	45.97	-
17	M	29	Secondo	43.46	43.53	43.58
18	M	28	Secondo	42.98	43.27	-
19	M	28	Secondo	44.36	44.89	44.60
20	F	53	Secondo	47.02	46.59	-
21	M	27	Secondo	43.84	44.02	-
22	F	27	Secondo	45.47	45.98	46.00
23	M	34	Secondo	43.73	-	43.22
24	M	66	Secondo	45.50	45.52	45.60
25	M	27	Terzo	47.54	47.19	46.94
26	M	40	Terzo	47.90	47.28	47.19
27	M	20	Terzo	46.92	47.27	46.74
28	M	36	Terzo	43.32	43.45	43.22
29	F	27	Terzo	46.01	46.33	45.96
30	M	28	Quarto	48.03	48.46	47.99
31	M	24	Quarto	48.98	48.50	-
32	F	43	Quarto	44.60	44.62	44.60
33	M	31	Quarto	47.81	47.66	-
34	M	25	Quarto	44.98	44.85	44.97
35	M	26	Quarto	44.44	44.80	44.17
36	M	23	Quarto	47.51	47.30	47.93
37	F	36	Quarto	46.60	46.10	46.08
38	M	19	Quarto	49.06	49.47	49.45
39	M	29	Quarto	50.18	-	49.96
40	M	51	Quarto	48.29	48.42	48.12
41	M	30	Quarto	53.69	53.93	-
42	M	30	Quarto	49.76	49.92	-
43	M	30	Quarto	50.65	51.31	-
44	M	34	Quarto	45.67	46.50	45.07
45	F	21	Quarto	47.40	46.86	47.38
46	M	27	Quarto	48.88	50.79	49.31
47	F	49	Quarto	47.45	46.91	47.64
48	F	28	Quarto	52.64	52.72	-
49	M	28	Quarto	46.83	47.18	47.07
50	M	22	Quarto	49.64	50.46	49.31
51	M	33	Quarto	46.81	47.46	45.60
52	F	36	Quarto	50.71	50.61	51.56

Il **cilindro cheratometrico (Cyl)** descrive invece la differenza di potere refrattivo tra K1 e K2, riflettendo così il grado di toricità della cornea. Valori elevati indicano una superficie corneale più irregolare e un astigmatismo marcato, tipico delle forme più avanzate di cheratocono. A differenza del K-max, il Cyl non misura un picco isolato, ma la differenza media di curvatura tra i due meridiani principali.

Nella tabella 4 sono riportati i valori relativi al Cyl acquisiti prima dell'intervento, dopo un mese dall'intervento e dopo sei mesi.

Tabella 4 Anagrafica dei pazienti, stadio del cheratocono, valori del cilindro (Cyl) prima dell'intervento di CXL, dopo 1 mese dall'intervento e dopo sei mesi

Paziente	Genere	Età	Stato Cheratocono	Cyl pre- intervento [D]	Cyl 1 mese [D]	Cyl 6 mesi [D]
1	F	31	Primo	-0.94	-0.89	-0.76
2	M	32	Primo	-1.21	-1.14	-1.29
3	M	24	Primo	-2.51	-2.18	-2.52
4	M	37	Primo	-1.61	-1.85	-1.61
5	M	28	Primo	-0.86	-0.69	-0.41
6	M	22	Primo	-1.13	-1.18	-
7	M	30	Primo	-0.95	-0.97	-0.81
8	M	25	Primo	-0.43	-1.00	-0.71
9	M	18	Primo	-1.45	-0.65	-1.26
10	M	40	Primo	-2.78	-	-2.78
11	F	77	Primo	-1.30	-1.24	-0.87
12	M	47	Primo	-5.26	-4.73	-4.67
13	F	21	Primo	-1.52	-1.56	-1.52
14	M	38	Primo	-0.96	-1.33	-1.04
15	M	27	Secondo	-2.85	-2.90	-2.94
16	M	24	Secondo	-4.40	-4.76	-
17	M	29	Secondo	-3.53	-3.48	-3.19
18	M	28	Secondo	-3.75	-4.38	-
19	M	28	Secondo	-1.65	-2.04	-2.05
20	F	53	Secondo	-1.42	-1.67	-
21	M	27	Secondo	-2.27	-2.58	-
22	F	27	Secondo	-2.62	-3.06	-2.47
23	M	34	Secondo	-1.17	-	-1.57
24	M	66	Secondo	-2.11	-1.98	-1.92
25	M	27	Terzo	-4.45	-5.09	-4.28
26	M	40	Terzo	-4.00	-4.42	-4.00
27	M	20	Terzo	-1.56	-1.94	-1.51
28	M	36	Terzo	-0.81	-1.02	-0.88
29	F	27	Terzo	-1.55	-1.93	-1.63
30	M	28	Quarto	-3.67	-3.72	-2.97
31	M	24	Quarto	-7.44	-7.09	-
32	F	43	Quarto	-3.69	-3.74	-3.78
33	M	31	Quarto	-4.95	-5.81	-
34	M	25	Quarto	-2.01	-2.14	-2.27
35	M	26	Quarto	-2.58	-2.83	0.48
36	M	23	Quarto	-1.36	-3.76	-1.45
37	F	36	Quarto	-0.88	-0.79	-0.48
38	M	19	Quarto	-6.88	-6.19	-5.12
39	M	29	Quarto	-2.86	-	-2.56
40	M	51	Quarto	-0.94	-1.14	-0.60
41	M	30	Quarto	-5.08	-5.12	-
42	M	30	Quarto	-6.25	-5.44	-

43	M	30	Quarto	-8.22	-8.24	-
44	M	34	Quarto	-1.13	-1.22	-1.71
45	F	21	Quarto	-3.63	-3.12	-4.25
46	M	27	Quarto	-5.67	-3.92	-5.98
47	F	49	Quarto	-0.96	-1.96	-1.24
48	F	28	Quarto	-6.31	-6.23	-
49	M	28	Quarto	-4.75	-5.60	-4.81
50	M	22	Quarto	-0.76	-1.49	-0.30
51	M	33	Quarto	-3.50	-4.43	-1.99
52	F	36	Quarto	-13.77	-12.61	-11.20

Infine, è stato considerato lo **spessore corneale (Thk)**, misurato a livello dell'apice del cono. Valori inferiori a 500 μm sono spesso associati a casi di cheratocono e rappresentano un ulteriore indice della severità della patologia.

Nella tabella 5 sono riportati i valori di spessore corneale prima dell'intervento, ad un mese e a sei mesi.

Tabella 5 Anagrafica dei pazienti, stadio del cheratocono, valori dello spessore corneale prima dell'intervento di CXL, dopo 1 mese dall'intervento e dopo sei mesi

Paziente	Genere	Età	Stato Cheratocono	Thk pre-intervento (μm)	Thk 1 mese (μm)	Thk 6 mesi (μm)
1	F	31	Primo	431.00	424.00	432.00
2	M	32	Primo	498.00	445.00	506.00
3	M	24	Primo	504.00	424.00	469.00
4	M	37	Primo	504.00	511.00	503.00
5	M	28	Primo	463.00	462.00	462.00
6	M	22	Primo	511.00	493.00	-
7	M	30	Primo	492.00	490.00	490.00
8	M	25	Primo	546.00	459.00	466.00
9	M	18	Primo	470.00	392.00	406.00
10	M	40	Primo	498.00	-	496.00
11	F	77	Primo	518.00	507.00	518.00
12	M	47	Primo	479.00	489.00	508.00
13	F	21	Primo	499.00	433.00	444.00
14	M	38	Primo	536.00	541.00	535.00
15	M	27	Secondo	475.00	464.00	473.00
16	M	24	Secondo	432.00	436.00	-
17	M	29	Secondo	465.00	453.00	461.00
18	M	28	Secondo	477.00	297.00	-
19	M	28	Secondo	460.00	454.00	451.00
20	F	53	Secondo	486.00	310.00	-
21	M	27	Secondo	497.00	502.00	-
22	F	27	Secondo	528.00	507.00	516.00
23	M	34	Secondo	496.00	-	407.00
24	M	66	Secondo	432.00	433.00	437.00

25	M	27	Terzo	444.00	401.00	417.00
26	M	40	Terzo	455.00	476.00	482.00
27	M	20	Terzo	485.00	419.00	415.00
28	M	36	Terzo	439.00	431.00	448.00
29	F	27	Terzo	439.00	444.00	439.00
30	M	28	Quarto	465.00	444.00	459.00
31	M	24	Quarto	407.00	418.00	-
32	F	43	Quarto	455.00	453.00	454.00
33	M	31	Quarto	401.00	402.00	-
34	M	25	Quarto	500.00	495.00	495.00
35	M	26	Quarto	469.00	399.00	393.00
36	M	23	Quarto	455.00	445.00	417.00
37	F	36	Quarto	477.00	466.00	464.00
38	M	19	Quarto	432.00	375.00	390.00
39	M	29	Quarto	358.00	-	358.00
40	M	51	Quarto	406.00	388.00	403.00
41	M	30	Quarto	457.00	397.00	-
42	M	30	Quarto	444.00	456.00	-
43	M	30	Quarto	420.00	397.00	-
44	M	34	Quarto	518.00	466.00	490.00
45	F	21	Quarto	477.00	429.00	450.00
46	M	27	Quarto	440.00	400.00	396.00
47	F	49	Quarto	412.00	406.00	415.00
48	F	28	Quarto	424.00	411.00	-
49	M	28	Quarto	427.00	414.00	414.00
50	M	22	Quarto	458.00	401.00	395.00
51	M	33	Quarto	462.00	461.00	463.00
52	F	36	Quarto	423.00	425.00	415.00

6.2. Analisi degli indici cheratometrici

È stato ripreso il lavoro di Troisi (72), che aveva proposto un nuovo indice cheratometrico basato principalmente sul **K-max**, considerato il gold standard per rilevare e documentare la progressione dell'ectasia. Il K-max, infatti, è comunemente utilizzato anche come indicatore dell'efficacia del cross-linking corneale: dopo il trattamento, la sua curvatura dovrebbe progressivamente ridursi o quantomeno stabilizzarsi nel tempo.

Il presente studio si propone di riprendere l'indice cheratometrico già proposto da Troisi, applicandolo a un campione più ampio di pazienti e di calcolare altri indici cheratometrici che possano essere utili per la valutazione clinica del paziente.

Lo studio era focalizzato sulla valutazione della massima curvatura sagittale anteriore e posteriore. In questo studio si propone di valutare il K-max estratto dal valore di massima curvatura all'apice del cono, è stato quindi calcolato un valore univoco e generale per valutare questo parametro.

Inoltre, l'analisi è stata estesa anche ad altri indici topografici di interesse clinico, quali il **Sim-K** e il **cilindro cheratometrico (Cyl)**, con l'obiettivo di verificarne l'utilità nella valutazione della risposta al cross-linking.

L'indice cheratometrico per il Kmax (*Indice Kmax_{%1m}*) ad un mese è rappresentato dalla formula:

$$Indice\ Kmax_{\%1m} = \frac{Kmax_{1m} - Kmax_{pre}}{Kmax_{pre}} \times 100;$$

Dove:

- $Kmax_{1m}$ è la massima curvatura all'apice del cono dopo 1 mese dall'intervento
- $Kmax_{pre}$ è la massima curvatura all'apice del cono prima dell'intervento

Nella tabella in appendice (A1) vengono riportati i valori dell'indice.

Nel grafico 1 viene riportato l'andamento dell'indice cheratometrico, rappresentato in funzione dello spessore corneale. I pazienti sono stati suddivisi in base allo stadio di cheratocono, ma i diversi gruppi tendono a sovrapporsi senza formare cluster distinti. Questo andamento suggerisce che lo stadio della malattia, da solo, non sia in grado di discriminare in maniera netta la risposta cheratometrica a un mese dal trattamento. Si osserva tuttavia che i pazienti negli stadi più avanzati, in particolare quelli appartenenti al quarto stadio, mostrano una maggiore dispersione dei valori rispetto agli stadi iniziali, evidenziando quindi una variabilità più marcata nella risposta al cross-linking corneale

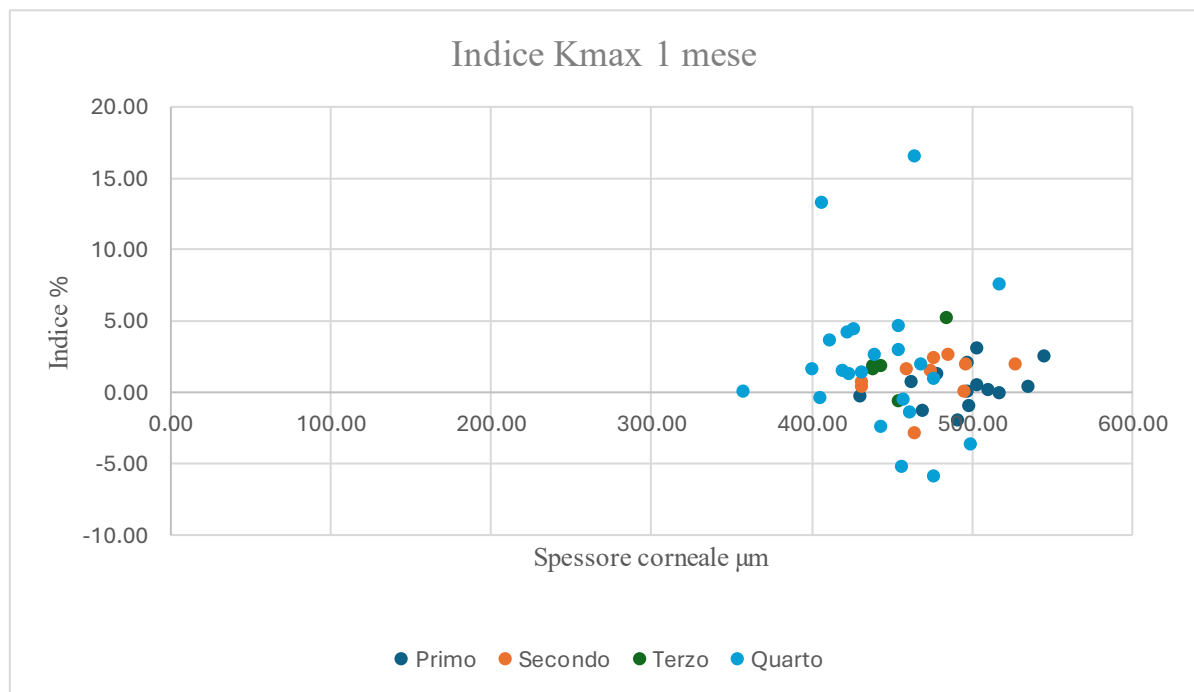


Grafico 1 Indice per il Kmax espresso in percentuale, calcolato dopo un mese dall'intervento di CXL, espresso in funzione dello spessore corneale e suddiviso in base allo stadio del cheratocono.

È stato poi calcolato l'indice cheratometrico per il Kmax a sei mesi dall'intervento:

$$Indice\ Kmax_{\%6m} = \frac{Kmax_{6m} - Kmax_{pre}}{Kmax_{pre}} \times 100;$$

Dove:

- $Kmax_{6m}$ è la massima curvatura all'apice del cono dopo sei mesi dall'intervento
- $Kmax_{pre}$ è la massima curvatura all'apice del cono prima dell'intervento

I risultati sono riportati nella tabella in appendice (A1).

Nel grafico 2 è riportato l'andamento dell'indice cheratometrico per il Kmax a sei mesi dall'intervento, in funzione dello spessore corneale.

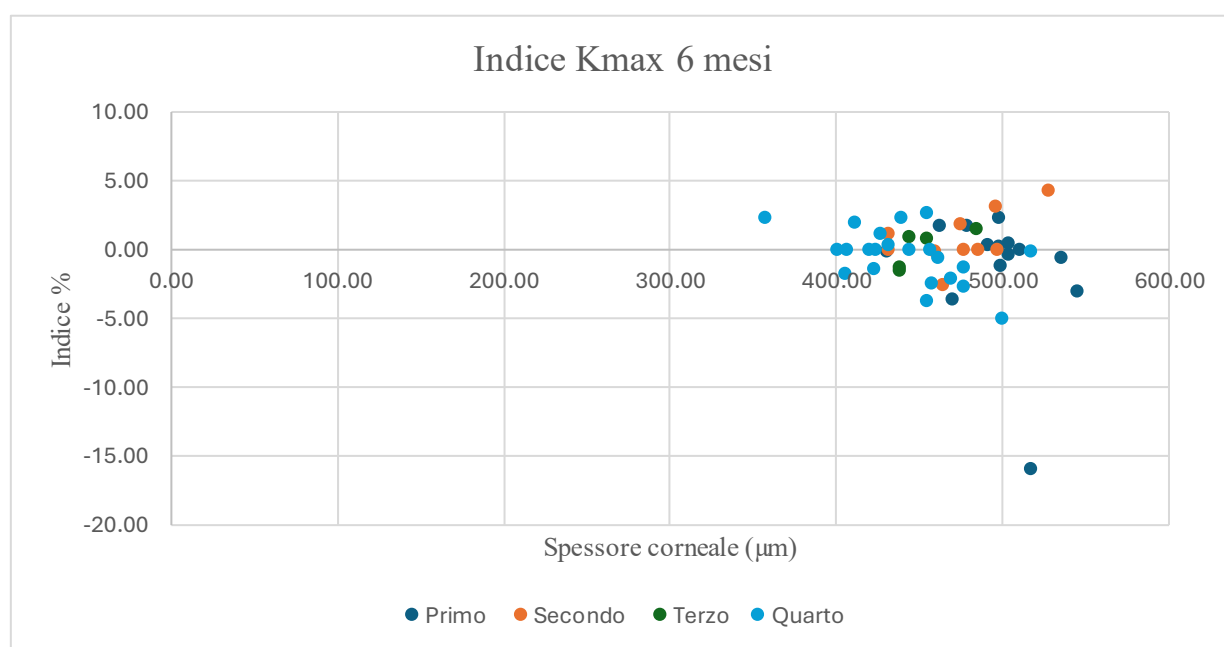


Grafico 2 Indice per il Kmax espresso in percentuale, calcolato dopo sei mesi dall'intervento di CXL, espresso in funzione dello spessore corneale e suddiviso in base allo stadio del cheratocono.

I pazienti sono stati suddivisi in base allo stadio di cheratocono, ma anche in questo caso i diversi gruppi tendono a sovrapporsi senza delineare cluster distinti. Si osserva tuttavia un dato interessante: a sei mesi l'indice mostra un evidente appiattimento del Kmax, con valori che si distribuiscono prevalentemente intorno allo zero.

Questo andamento suggerisce una stabilizzazione della risposta topografica nel medio termine. Al contrario, al primo mese erano presenti maggiori fluttuazioni, verosimilmente attribuibili alla fase iniziale di rimodellamento e assestamento corneale successiva al trattamento.

È stato inoltre valutato lo stesso indice applicato al valore di **Sim-K**.

Da esso si ricava il valore medio (Avg), che rappresenta la curvatura media della cornea, calcolata come la media delle curvature nei due meridiani principali, orizzontale e verticale. Quando espresso in diottrie (D), questo parametro corrisponde alla potenza refrattiva media della cornea. Poiché la potenza dipende dalla curvatura, una cornea più ripida presenterà una potenza maggiore (ad esempio 45,00 D), mentre una cornea più piatta mostrerà una potenza inferiore (ad esempio 40,00 D).

Dopo il trattamento di cross-linking, è plausibile attendersi una stabilizzazione di questo parametro, oppure una sua modesta riduzione, espressione di un miglioramento della regolarità corneale. Il

mantenimento o la diminuzione del Sim-K nel tempo possono quindi essere considerati indicatori indiretti dell'efficacia del trattamento nel contrastare la progressione ectasica.

L'indice cheratometrico per il SimK (*Indice SimK_{%1m}*) ad un mese è rappresentato dalla formula:

$$Indice\ SimK_{\%1m} = \frac{SimK_{1m} - SimK_{pre}}{SimK_{pre}} \times 100;$$

Dove:

- *SimK_{1m}* rappresenta la curvatura media della cornea dopo 1 mese dall'intervento
- *SimK_{pre}* rappresenta la curvatura media della cornea prima dell'intervento

I valori dell'indice sono riportati nella tabella in appendice (A2).

Nel grafico seguente viene riportato l'andamento dell'indice cheratometrico, rappresentato in funzione dello spessore corneale.

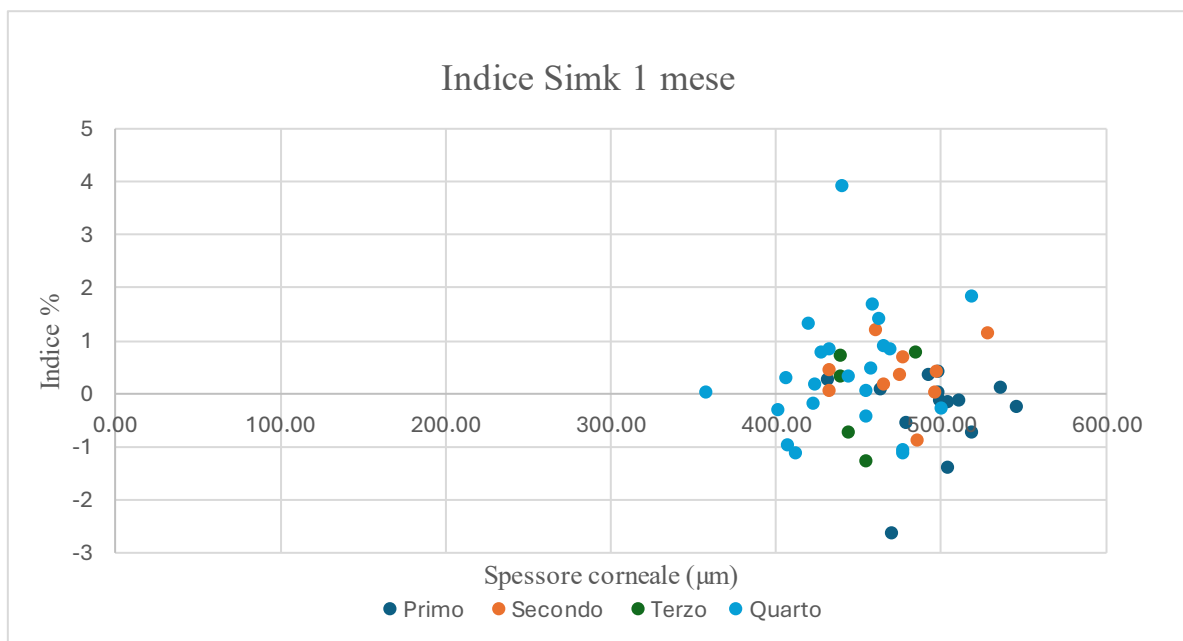


Grafico 3 Indice per il SimK espresso in percentuale, calcolato dopo un mese dall'intervento di CXL, espresso in funzione dello spessore corneale e suddiviso in base allo stadio del cheratocono.

L'analisi dell'indice Sim-K a un mese dall'intervento evidenzia valori distribuiti in un intervallo ristretto, compreso tra circa -2% e +4%.

La maggior parte dei pazienti si colloca intorno allo zero, suggerendo che le variazioni della curvatura media corneale siano contenute e complessivamente stabili già nelle prime settimane post-operatorie. Anche in questo caso i diversi stadi di cheratocono tendono a sovrapporsi, senza mostrare cluster distinti.

Il Sim-K mostra un comportamento più uniforme e meno soggetto a variazioni estreme. Ciò può essere spiegato dal fatto che il Kmax, rappresentando la curvatura massima della cornea, risente maggiormente di picchi locali e delle modifiche transitorie legate alla fase di rimodellamento precoce,

mentre il Sim-K, calcolato come media dei due meridiani principali, restituisce un quadro più stabile e rappresentativo della curvatura corneale globale.

È stato poi calcolato l'indice cheratometrico per il Simk a sei mesi dall'intervento:

$$\text{Indice SimK}_{\%6m} = \frac{\text{SimK}_{6m} - \text{SimK}_{pre}}{\text{SimK}_{pre}} \times 100;$$

Dove:

- SimK_{6m} rappresenta la curvatura media della cornea dopo 6 mesi dall'intervento
- SimK_{pre} rappresenta la curvatura media della cornea prima dell'intervento

I valori sono riportati nella tabella in appendice (A2).

Nel grafico seguente viene riportato l'andamento dell'indice cheratometrico, rappresentato in funzione dello spessore corneale.

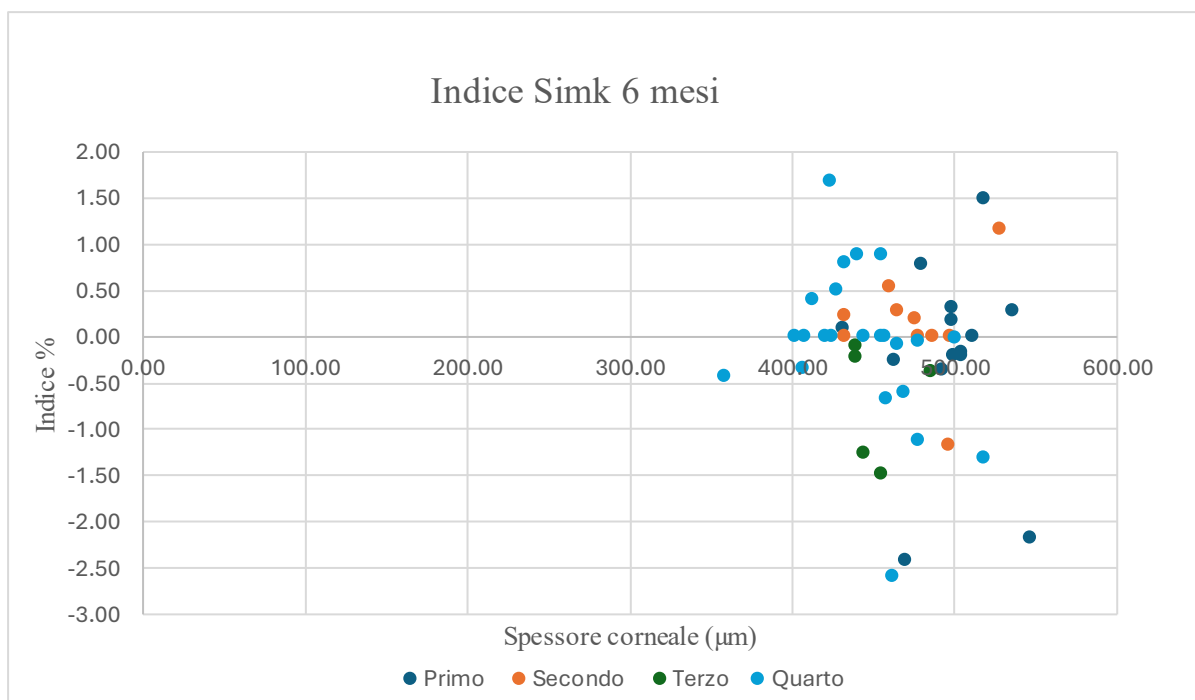


Grafico 4 Indice per il SimK espresso in percentuale, calcolato dopo sei mesi dall'intervento di CXL, espresso in funzione dello spessore corneale e suddiviso in base allo stadio del cheratocono.

L'analisi dell'indice Sim-K a un mese dall'intervento evidenzia valori distribuiti in un intervallo ristretto, compreso tra circa -3% e +2% indice di diminuzione della curvatura media. A sei mesi si riconferma che l'indice è poco soggetto a grandi variazioni.

È stato inoltre valutato lo stesso indice applicato al cilindro corneale (Cyl), che rappresenta la differenza di potenza tra i due meridiani principali della cornea, orizzontale e verticale. Tale parametro fornisce una misura della toricità corneale, ovvero del grado di irregolarità o distorsione

della superficie corneale. In termini clinici, la toricità viene espressa come differenza in diottrie tra la curvatura più piatta (K1) e quella più ripida (K2), valore che corrisponde al Cyl.

Ci si aspetta una riduzione di questo indice dopo il trattamento, segnale di una maggiore regolarità della superficie.

L'indice cheratometrico per il Cyl ($Indice\ Cyl_{\%1m}$) ad un mese dal trattamento è rappresentato dalla formula:

$$Indice\ Cyl_{\%1m} = \frac{Cyl_{1m} - Cyl_{pre}}{Cyl_{pre}} \times 100;$$

Dove:

- Cyl_{1m} è il valore del cilindro ad 1 mese dall'intervento
- Cyl_{pre} è il valore del cilindro prima dell'intervento

I valori dell'indice sono riportati nella tabella A3 in appendice.

Nel grafico viene riportato l'andamento dell'indice cheratometrico calcolato per il cilindro, rappresentato in funzione dello spessore corneale. I pazienti sono stati divisi in base allo stadio del cheratocono.

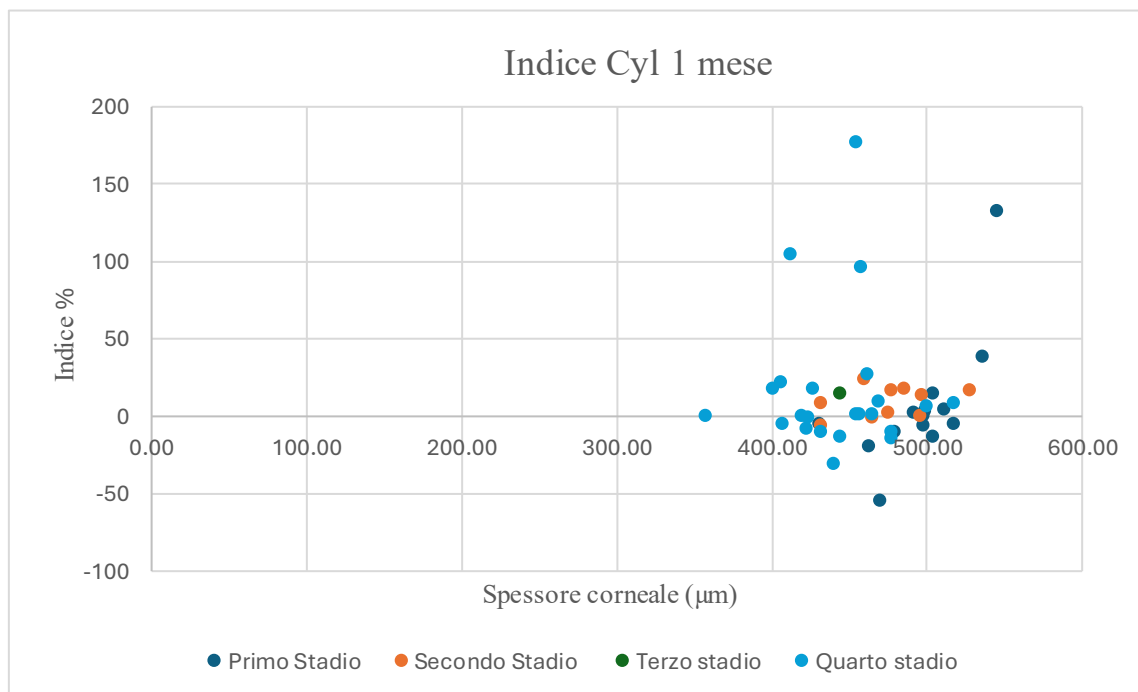


Grafico 5 Indice per il cilindro (Cyl) espresso in percentuale, calcolato dopo un mese dall'intervento di CXL, espresso in funzione dello spessore corneale e suddiviso in base allo stadio del cheratocono.

I diversi gruppi tendono a sovrapporsi senza formare cluster distinti. Si possono notare delle oscillazioni più evidenti per alcuni soggetti con cheratocono al quarto stadio.

Si osserva che l'indice calcolato per il cilindro ha fluttuazioni anche molto elevate, questo può essere dovuto al fatto che nell'arco dei primi mesi il cilindro non è stabile e può assumere valori anche molto grandi in valore assoluto, soprattutto nel caso del trattamento con epi-off.

È stato poi calcolato l'indice cheratometrico per il Cyl dopo sei mesi ($Indice\ Cyl_{\%6m}$) è rappresentato dalla formula:

$$Indice\ Cyl_{\%6m} = \frac{Cyl_{6m} - Cyl_{pre}}{Cyl_{pre}} \times 100;$$

Dove:

- Cyl_{6m} è il valore del cilindro dopo sei mesi dall'intervento
- Cyl_{pre} è il valore del cilindro prima dell'intervento

I valori dell'indice sono riportati nella tabella A3 in appendice.

Nel grafico viene riportato l'andamento dell'indice cheratometrico calcolato per il cilindro, rappresentato in funzione dello spessore corneale. I pazienti sono stati divisi in base allo stadio del cheratocono.

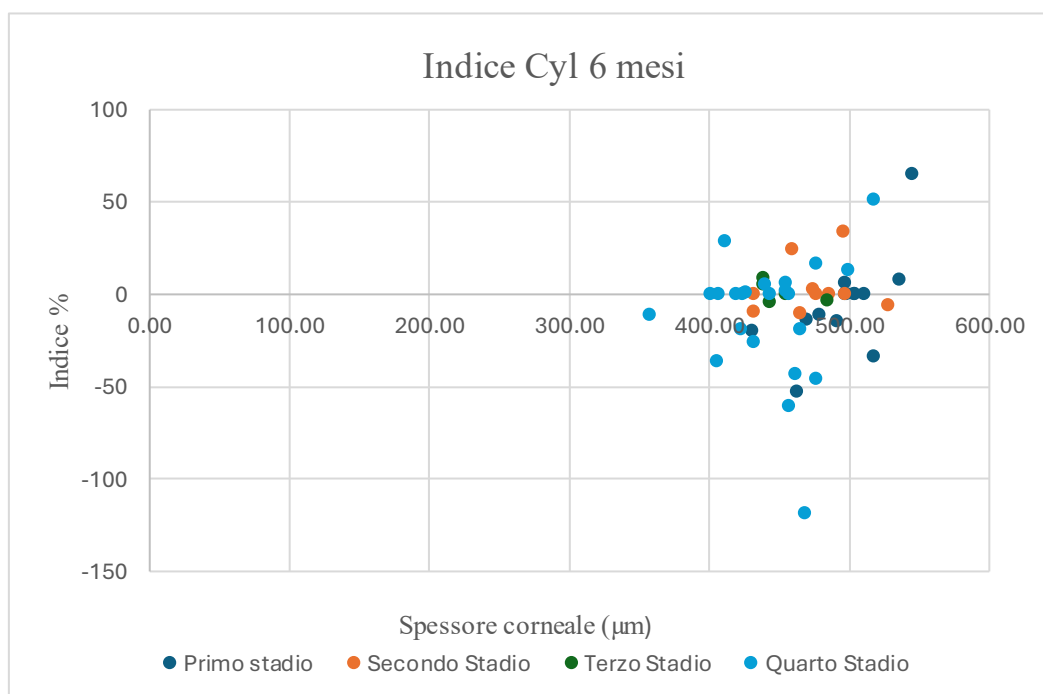


Grafico 6 Indice per il cilindro (Cyl) espresso in percentuale, calcolato dopo sei mesi dall'intervento di CXL, espresso in funzione dello spessore corneale e suddiviso in base allo stadio del cheratocono.

Anche in questo caso si possono osservare delle oscillazioni marcate ma rispetto all'andamento del primo mese l'indice tende ad essere spostato verso lo zero e valori negativi a riconferma della buona riuscita dell'intervento.

È stata poi valutata la variazione dell'indice cheratometrico riferito al Kmax per ogni paziente confrontando l'indice ad 1 mese e a sei mesi.

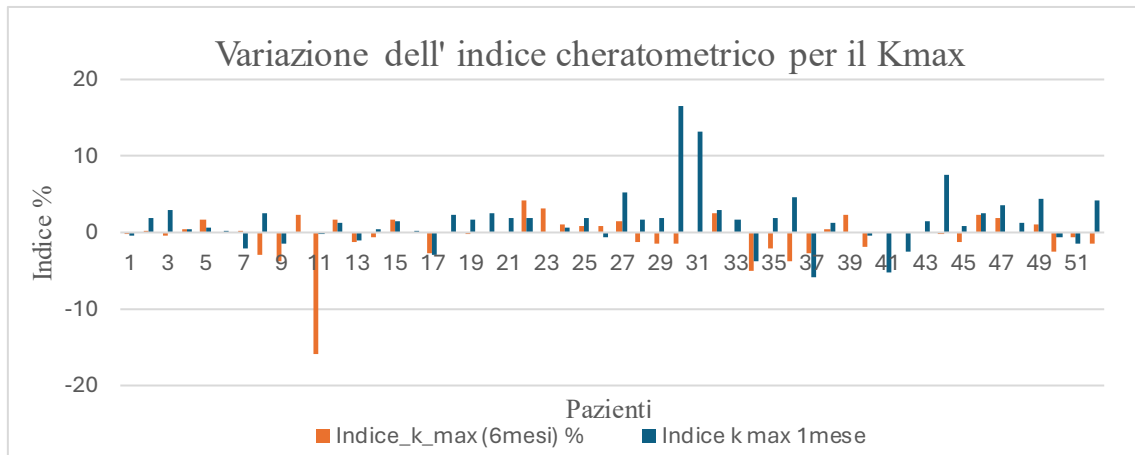


Grafico 7 Valutazione della variazione dell'indice cheratometrico calcolato per il Kmax confrontando l'andamento dopo un mese e dopo sei mesi dall'intervento di CXL

Si osserva che ad un mese dall'intervento l'indice mostra valori più elevati rispetto a sei mesi in cui i valori sembrano essere concentrati verso valori nulli o negativi.

È stata poi valutata la variazione dell'indice cheratometrico riferito al SimK per ogni paziente confrontando l'indice ad 1 mese e a sei mesi.

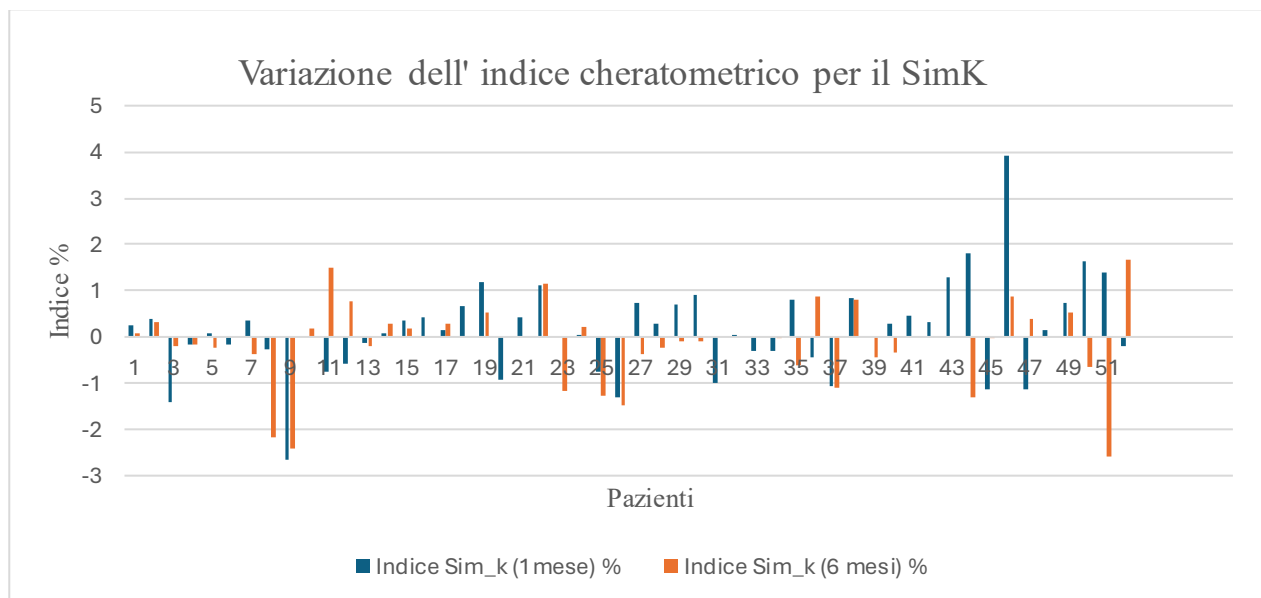


Grafico 8 Valutazione della variazione dell'indice cheratometrico calcolato per il SimK confrontando l'andamento dopo un mese e dopo sei mesi dall'intervento di CXL

A un mese dall'intervento l'indice evidenzia valori percentuali generalmente più elevati, mentre a sei mesi la distribuzione tende a concentrarsi su valori nulli o negativi, indicativi di un appiattimento della superficie corneale. Fanno eccezione i pazienti 11, 13 e 52, nei quali si osserva invece un incremento percentuale del SimK.

È stata poi valutata la variazione dell'indice cheratometrico riferito al cilindro (Cyl) per ogni paziente confrontando l'indice ad 1 mese e a sei mesi.

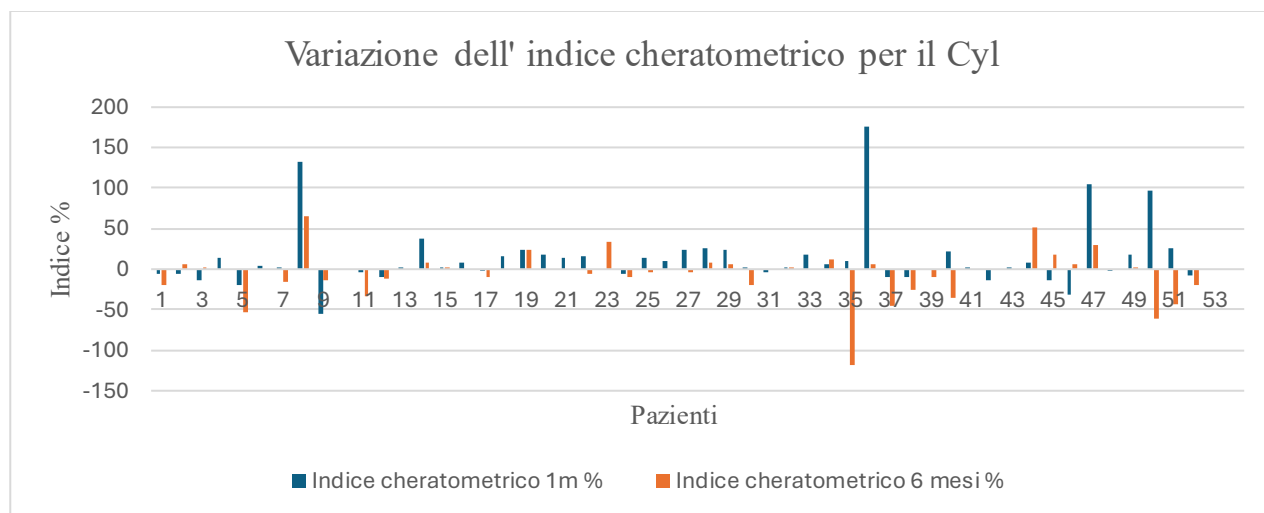


Grafico 9 Valutazione della variazione dell'indice cheratometrico calcolato per il cilindro (Cyl) confrontando l'andamento dopo un mese e dopo sei mesi dall'intervento di CXL

Anche in questo caso l'indice sembra stabilizzarsi dopo sei mesi ma è quello che soffre maggiormente delle fluttuazioni.

Sono stati messi a confronto gli indici topografici analizzati: **Sim-K**, **Kmax** e **Cyl**.

I valori di Kmax e Sim-K mostrano in generale un andamento simile, caratterizzato da variazioni di piccola entità e quasi sempre negative, a indicare una riduzione della curvatura massima e media dopo il trattamento di CXL. Questo comportamento può essere spiegato dal fatto che entrambi misurano grandezze strettamente correlate (rispettivamente la curvatura massima e la curvatura media), ed è quindi fisiologico che tendano a confermarsi a vicenda.

Il **Cyl**, invece, rappresenta la differenza tra i due meridiani principali e costituisce un indice dell'astigmatismo corneale. A differenza dei precedenti parametri, può aumentare o ridursi indipendentemente, poiché il suo valore dipende dalla variazione relativa dei meridiani principali piatto e ripido.

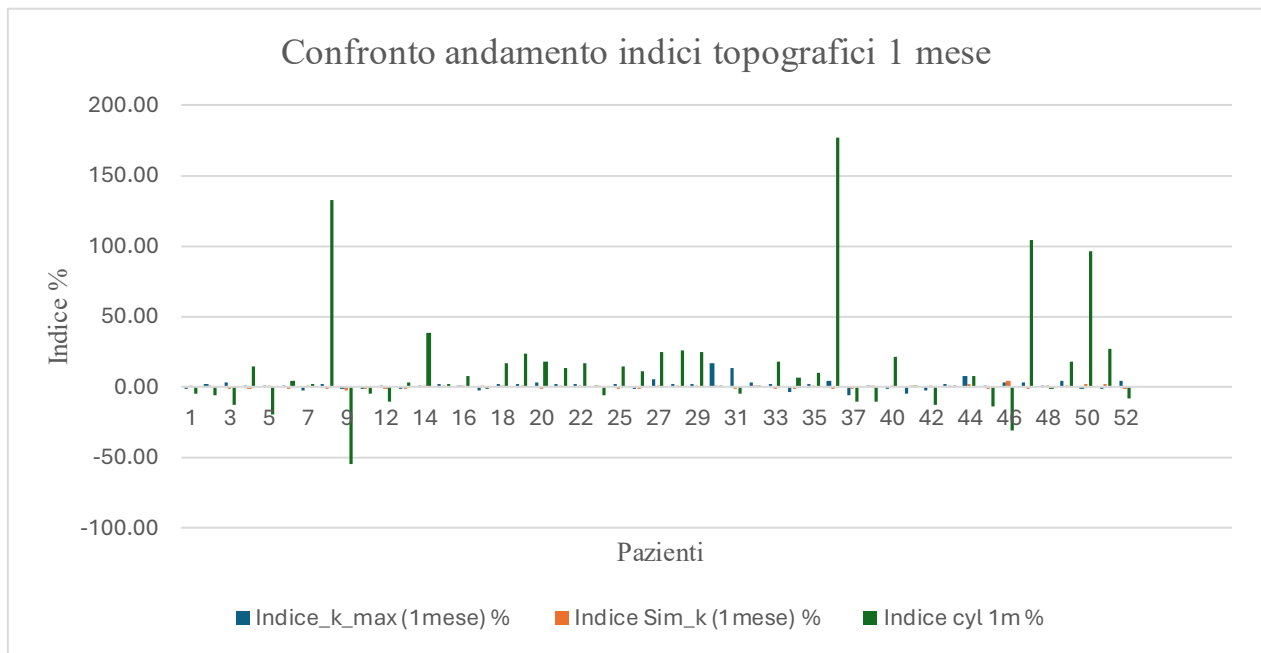


Grafico 10 Confronto tra gli indici topografici selezionati (Indice Kmax. Indice SimK e Indice Cyl) dopo un mese dall'intervento di CXL

Dal grafico si vede chiaramente che il cilindro sovrasta gli altri due indici, in quanto ha fluttuazioni maggiori, per questo motivo si è deciso di focalizzare l'attenzione sul Simk e Kmax (Grafico 11) in modo da poter apprezzare meglio le variazioni.

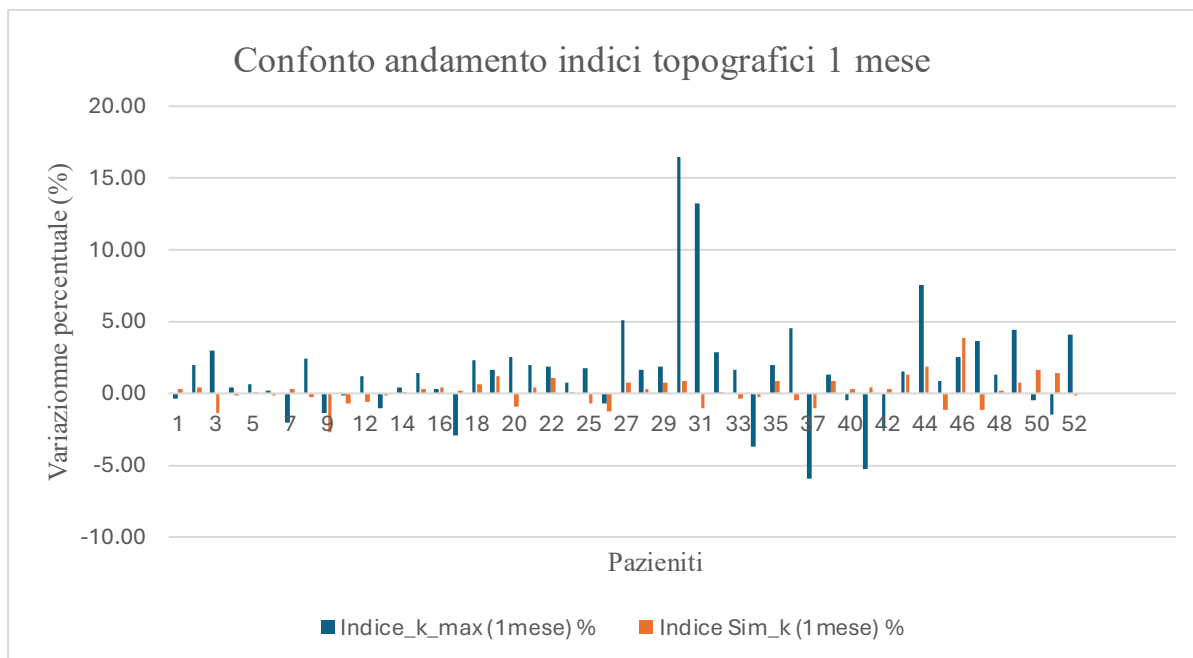


Grafico 11 Focus sugli indici calcolati per il Kmax e per il SimK ad un mese dall'intervento di CXL

Analizzando i due indici a confronto si osserva che nel primo mese post trattamento, il **Kmax** presenta una maggiore variabilità, con oscillazioni anche marcate in alcuni pazienti, probabilmente legate a fenomeni transitori di assestamento corneale.

Al contrario, il **Sim-K** appare un indice più stabile e meno influenzato dalle irregolarità locali, mantenendosi in un intervallo ristretto di variazione e riflettendo in maniera più fedele la risposta media della cornea al trattamento. Nel complesso, i due parametri risultano parzialmente concordi, ma mentre il Kmax sembra più sensibile alle variazioni localizzate, il Sim-K offre una rappresentazione più bilanciata dell'andamento topografico corneale.

Nel grafico 12 è riportato il confronto tra l'indice riferito al Kmax e al SimK a sei mesi dall'intervento di CXL.

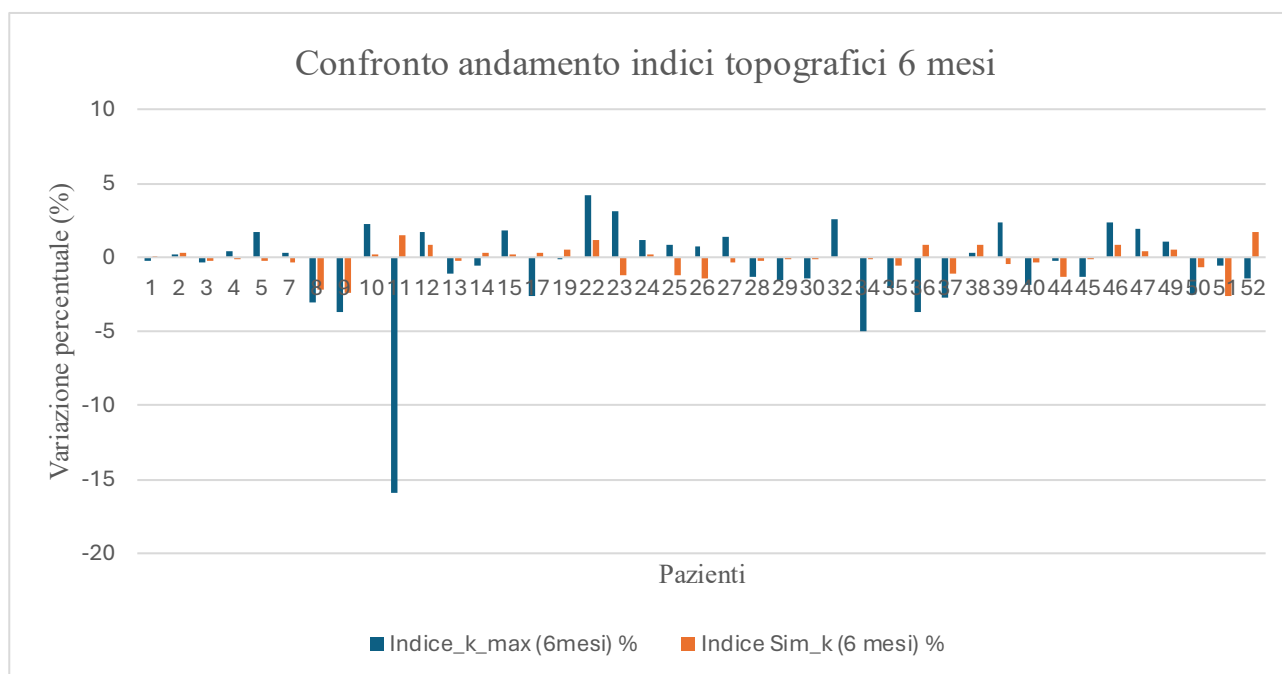


Grafico 12 Focus sugli indici calcolati per il Kmax e per il SimK a sei mesi dall'intervento di CXL

Dall'analisi del grafico relativo a sei mesi si osserva il comportamento dei due indici. L'indice **Kmax** evidenzia una certa variabilità, con oscillazioni che spaziano da un miglioramento significativo, pari a circa -15%, fino a un lieve peggioramento intorno al +5%. Ciò suggerisce che la risposta al trattamento non sia uniforme: in alcuni pazienti si registra un marcato appiattimento corneale, mentre in altri le variazioni risultano contenute o addirittura orientate verso un peggioramento.

L'indice **Sim-k** invece mostra fluttuazioni decisamente più ridotte, mantenendosi nella maggior parte dei casi prossimo allo zero. Questo probabilmente è dato dal fatto che questo indice misura una curvatura media della cornea e che quindi evidenzia meno delle irregolarità locali.

6.3. Variazioni dello spessore corneale dopo CXL

Un aspetto di particolare rilievo riguarda la valutazione dello spessore corneale e delle sue variazioni in seguito al trattamento CXL.

Il *protocollo di Dresda* stabilisce una soglia minima di sicurezza di 400 μm , al di sotto della quale non è raccomandato eseguire la procedura. Infatti, il CXL convenzionale è indicato solo in cornee con spessore pari o superiore a 400 μm dopo de-epitelializzazione, al fine di prevenire il rischio di tossicità endoteliale legata all'eccessiva penetrazione degli UVA. (73)

È stato inoltre riportato che durante il trattamento lo spessore corneale può ridursi in modo significativo, a causa della disidratazione e desiccazione intraoperatoria indotte dalla prolungata esposizione alla luce UVA. (73)

In questo contesto, la Riboflavina svolge un duplice ruolo: da un lato permette la reazione fotochimica necessaria alla reticolazione, dall'altro agisce da filtro protettivo per gli strati più profondi della cornea, in particolare per l'endotelio, riducendo il rischio di danno cellulare e apoptosi indotti dai raggi UV. (74)

Nella tabella 5 sono riportati i valori degli spessori corneali nel punto più sottile della cornea (Thk) che è il punto su cui l'oculista si basa per valutare la possibilità di effettuare l'intervento. Sono stati acquisiti gli spessori corneali minimi dopo 1 mese dall'intervento e dopo sei mesi. Di seguito vengono riportati i grafici a barre degli andamenti degli spessori corneali.

Il grafico 13 mostra l'andamento dello spessore corneale nei pazienti classificati nello stadio I di cheratocono (n=14), valutati in tre momenti: pre-intervento, un mese dopo il trattamento e sei mesi dopo.

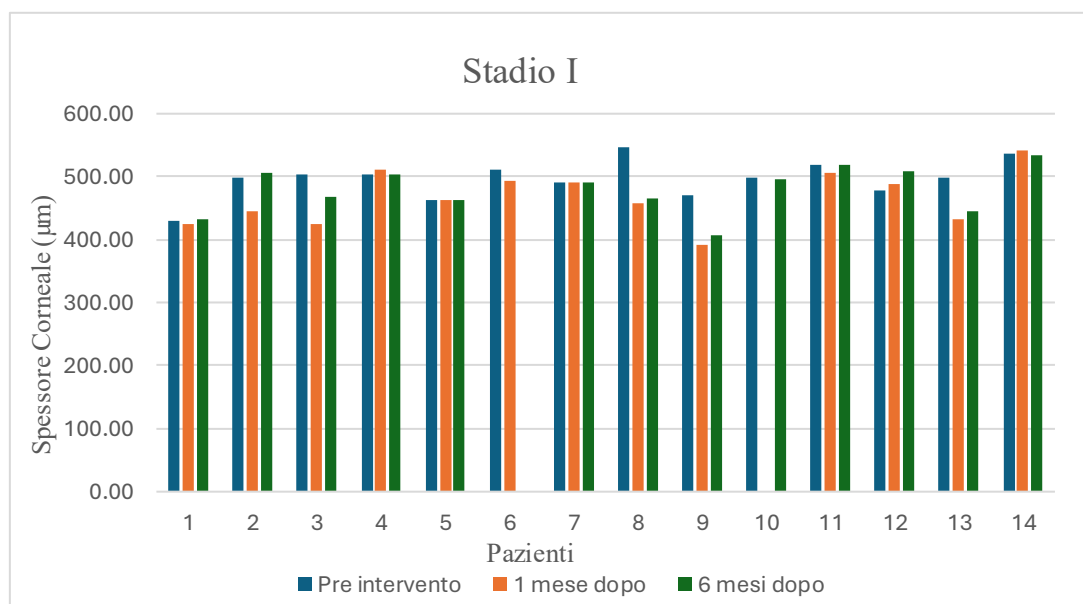


Grafico 13 Andamento degli spessori corneali dei pazienti con cheratocono allo stadio I prima dell'intervento di CXL, dopo 1 mese dall'intervento e dopo sei mesi dall'intervento.

I valori di spessore corneale tendono a ridursi nel periodo immediatamente successivo al trattamento, con un parziale recupero a sei mesi, pur mantenendosi generalmente inferiori rispetto al basale. Questo andamento risulta coerente con quanto riportato in letteratura riguardo alla risposta corneale nelle fasi iniziali del cheratocono.

Dal punto di vista statistico, la media dello spessore corneale minimo nei pazienti classificati nello stadio I della malattia risulta pari a 483,50 µm (DS = 74,25 µm) nel periodo pre-operatorio. A un mese dal trattamento la media scende a 466,92 µm (DS = 131,32 µm), mentre a sei mesi si osserva un lieve incremento con una media di 469,62 µm (DS = 133,05 µm). Questi dati confermano quindi una tendenza iniziale alla riduzione dello spessore, seguita da una parziale stabilizzazione nel follow-up a sei mesi, pur senza un pieno ritorno ai valori pre-intervento.

Il grafico 14 mostra l'andamento dello spessore corneale nei pazienti classificati nello stadio II di cheratocono (n=10), valutati in tre momenti: pre-intervento, un mese dopo il trattamento e sei mesi dopo.

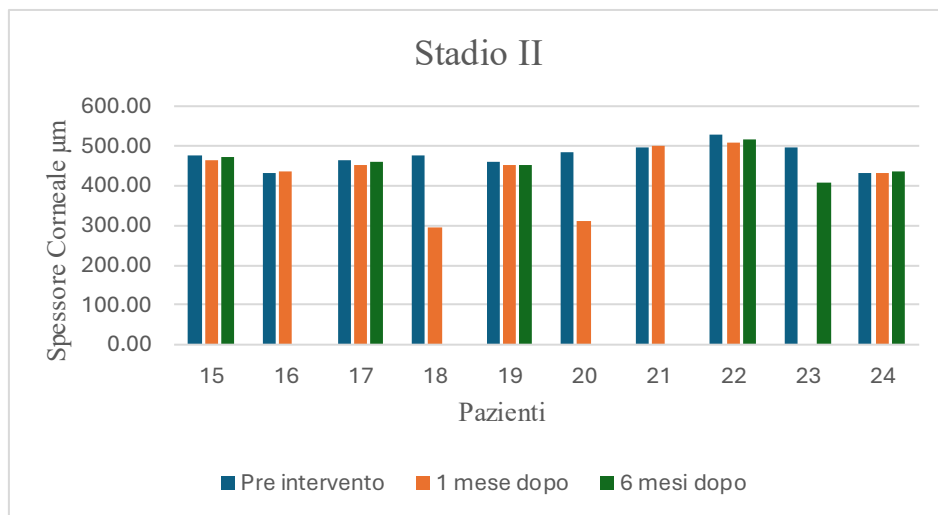


Grafico 14 Andamento degli spessori corneali dei pazienti con cheratocono allo stadio II prima dell'intervento di CXL, dopo 1 mese dall'intervento e dopo sei mesi dall'intervento.

Per quanto riguarda i pazienti classificati nello stadio II del cheratocono, la media dello spessore corneale minimo pre-operatorio è risultata pari a 453,50 μm (DS = 30,41 μm).

A un mese dal trattamento si è osservata una riduzione della media a 428,44 μm (DS = 153,00 μm), seguita da un incremento a sei mesi, con un valore medio di 457,50 μm (DS = 237,82 μm). Anche in questo caso si rileva quindi una diminuzione dello spessore nel breve termine, cui segue un parziale recupero nel follow-up a sei mesi, seppur con una variabilità più marcata rispetto allo stadio precedente.

Il Grafico 15 mostra l'andamento dello spessore corneale nei pazienti classificati nello stadio III di cheratocono (n=5), valutati in tre momenti: pre-intervento, un mese dopo il trattamento e sei mesi dopo.

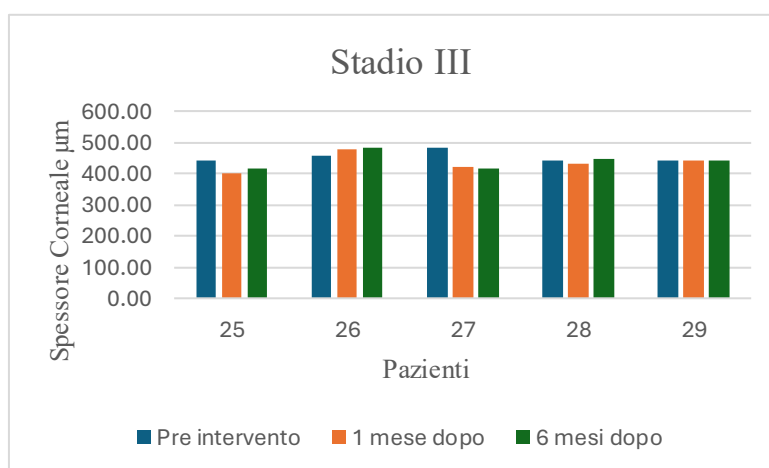


Grafico 15 Andamento degli spessori corneali dei pazienti con cheratocono allo stadio III prima dell'intervento di CXL, dopo 1 mese dall'intervento e dopo sei mesi dall'intervento.

Nei pazienti classificati nello stadio III del cheratocono, la media dello spessore corneale minimo prima dell'intervento è risultata pari a 441,50 μm (DS = 3,54 μm).

A un mese dal trattamento si è osservata una riduzione della media a 422,50 μm (DS = 30,41 μm), seguita da un lieve incremento a sei mesi, con un valore medio di 428,00 μm (DS = 11,00 μm).

In questo gruppo, pur confermandosi l'andamento generale di riduzione iniziale seguita da parziale recupero, è presente un numero inferiore di campioni che potrebbe aver influito sulla scarsa variabilità osservata rispetto agli altri stadi.

Il grafico 16 mostra l'andamento dello spessore corneale nei pazienti classificati nello stadio IV di cheratocono (n=22), valutati in tre momenti: pre-intervento, un mese dopo il trattamento e sei mesi dopo.

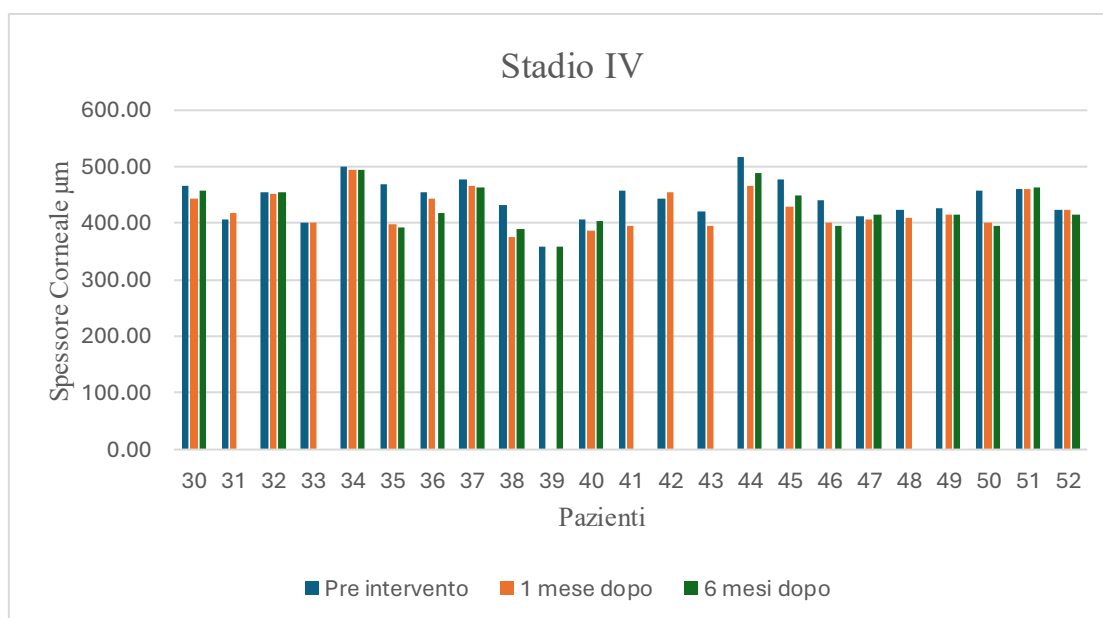


Grafico 16 Andamento degli spessori corneali dei pazienti con cheratocono allo stadio VI prima dell'intervento di CXL, dopo 1 mese dall'intervento e dopo sei mesi dall'intervento.

Nei pazienti classificati nello stadio IV del cheratocono, la media dello spessore corneale minimo pre-operatorio è risultata pari a 444,00 µm (DS = 29,70 µm).

Dopo un mese, si osserva una lieve riduzione, con una media di 434,50 µm (DS = 12,02 µm), seguita da un modesto incremento a sei mesi, pari a 437,00 µm (DS = 31,11 µm). Anche nello stadio più avanzato della malattia, pertanto, emerge una tendenza alla riduzione dello spessore corneale nel breve termine, con successiva parziale stabilizzazione a distanza di sei mesi dall'intervento.

In generale, si osserva che la cornea tende a presentare un progressivo assottigliamento negli stadi più avanzati del cheratocono, confermando come la riduzione dello spessore corneale rappresenti una caratteristica tipica delle forme più severe della malattia. L'unica apparente discrepanza riguarda il valore medio rilevato nello stadio III, che risulta meno coerente con l'andamento generale. Tale anomalia può tuttavia essere attribuita al numero ridotto di pazienti inclusi in questo sottogruppo, che limita la rappresentatività statistica del dato.

In tutti gli stadi della malattia viene confermata dopo sei mesi un incremento dello spessore corneale, i motivi non sono ancora del tutto chiari ma potrebbe essere dovuto alla riorganizzazione delle lamelle collagene o al rimodellamento epiteliale. (75)

È stata poi calcolata la variazione percentuale dello spessore corneale ad un mese e a sei mesi dall'intervento.

L'indice di variazione dello spessore corneale (*Indice Thk_{%1m}*) dopo 1 mese dall'intervento è dato dalla formula:

$$Indice\ Thk_{\%1m} = \frac{Thk_{1m} - Thk_{pre}}{Thk_{pre}} \times 100$$

Dove:

- *Thk_{1m}* è lo spessore corneale all'apice del cono misurato dopo 1 mese dall'intervento
- *Thk_{pre}* è lo spessore corneale all'apice del cono misurato prima dell'intervento di CXL

I risultati ottenuti riportati nella tabella A4 in appendice.

È stato poi calcolato l'indice di variazione dello spessore corneale (*Indice Thk_{%6m}*) dopo sei mesi dall'intervento.

$$Indice\ Thk_{\%6m} = \frac{Thk_{6m} - Thk_{pre}}{Thk_{pre}} \times 100$$

Dove:

- *Thk_{6m}* è lo spessore corneale all'apice del cono misurato dopo 6 mesi dall'intervento
- *Thk_{pre}* è lo spessore corneale all'apice del cono misurato prima dell'intervento di CXL

I risultati ottenuti riportati nella tabella A4 in appendice.

Di seguito sono riportati gli andamenti delle variazioni percentuali dello spessore corneale dopo 1 mese dall'intervento, rappresentati da puntini di colore blu e dopo 6 mesi dall'intervento, rappresentati da puntini di colore arancione. È stata poi indicata la baseline in rosso.

I grafici sono stati suddivisi in base allo stadio della malattia in modo da rendere più chiara la visualizzazione e la comprensione.

Dal grafico 17, relativo ai pazienti nello stadio I di cheratocono, si osserva che a un mese dal trattamento, lo spessore corneale tende generalmente a ridursi, con valori di decremento che arrivano fino al 15,87% rispetto alla baseline.

Al controllo a sei mesi, invece, gli spessori mostrano una tendenza alla stabilizzazione e, in diversi casi, a un parziale recupero (fino ad un massimo del 6%) verso i valori preoperatori. Pur essendo ancora presenti riduzioni, le percentuali di decremento risultano nel complesso più contenute rispetto a quelle osservate al primo mese.

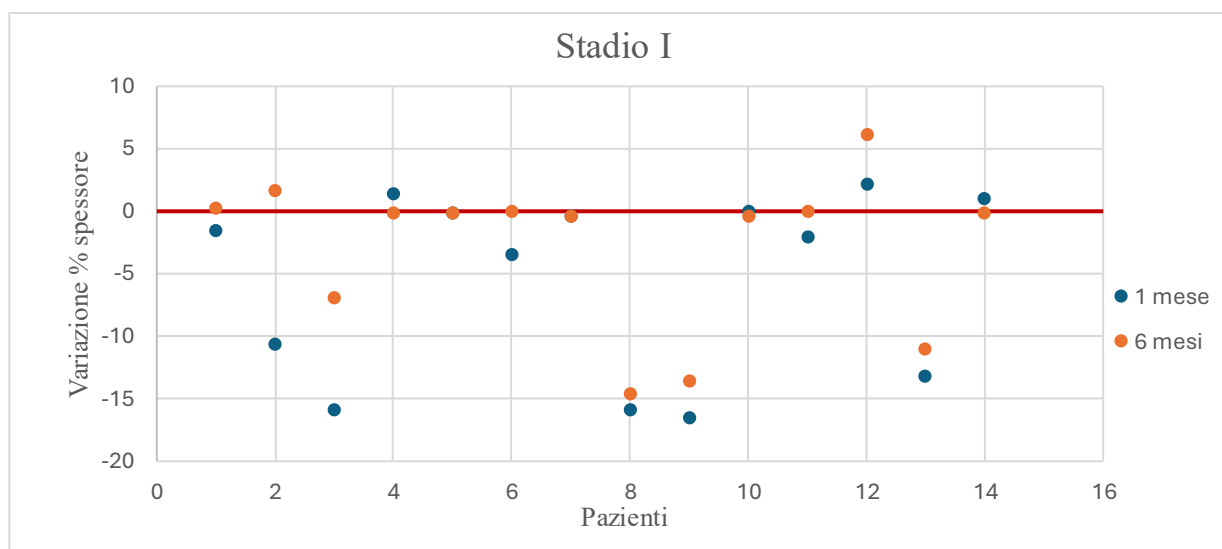


Grafico 17 Variazione percentuale dello spessore corneale dopo un mese e dopo sei mesi dall'intervento di CXL nei pazienti al primo stadio di cheratocono.

Dal grafico 18 relativo ai pazienti nello stadio II di cheratocono si osserva che, a un mese dal trattamento, la maggior parte dei valori di spessore corneale si mantiene in prossimità della baseline. Fanno eccezione due pazienti, che presentano riduzioni più marcate pari al -37% (paziente 18) e al -36% (paziente 20).

A distanza di sei mesi dall'intervento, gli spessori corneali mostrano una tendenza generale alla stabilizzazione rispetto ai valori iniziali, con un'unica eccezione rappresentata da una diminuzione pari al -23% (paziente 23).

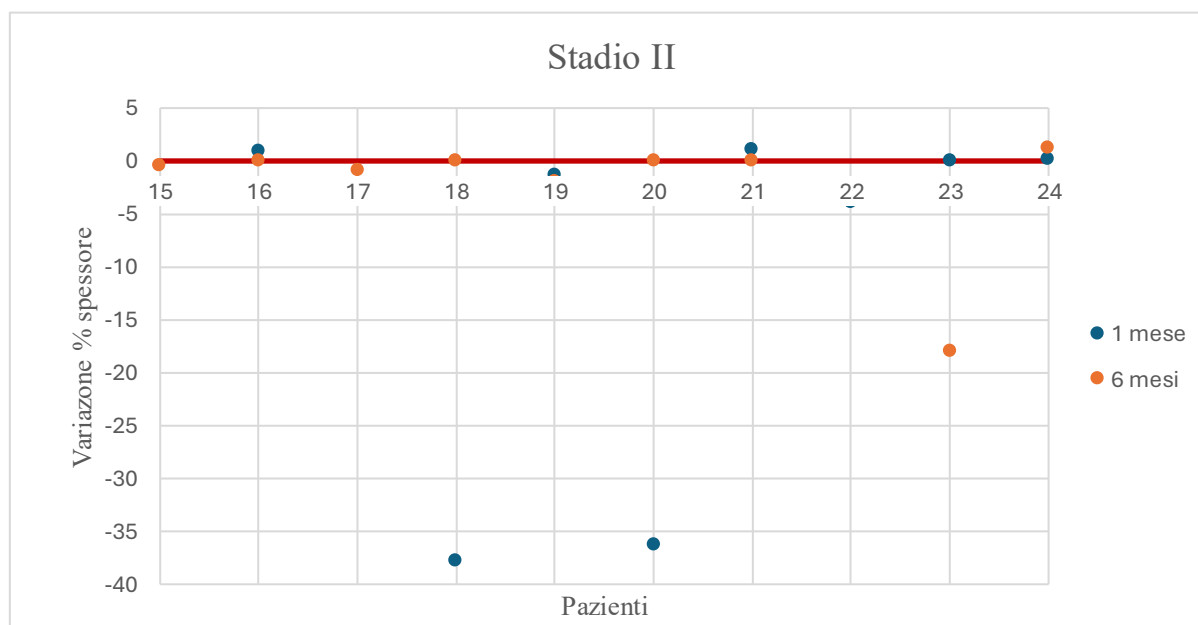


Grafico 18 Variazione percentuale dello spessore corneale dopo un mese e dopo sei mesi dall'intervento di CXL nei pazienti al secondo stadio di cheratocono.

Nel grafico 19 relativo ai pazienti nello stadio III di cheratocono si osserva che, a un mese dal trattamento, gli spessori corneali mostrano una variabilità piuttosto marcata: alcuni valori rimangono prossimi alla baseline, mentre altri evidenziano riduzioni fino a circa -15% .

A sei mesi, invece, i dati risultano più eterogenei: in alcuni pazienti si registra un recupero con valori anche superiori alla baseline, mentre in altri permane un assottigliamento.

Complessivamente, lo stadio III mostra quindi un andamento meno uniforme rispetto agli stadi precedenti, con differenze individuali più pronunciate che potrebbero riflettere sia la limitata numerosità del campione sia la maggiore complessità strutturale della cornea in questa fase di malattia.

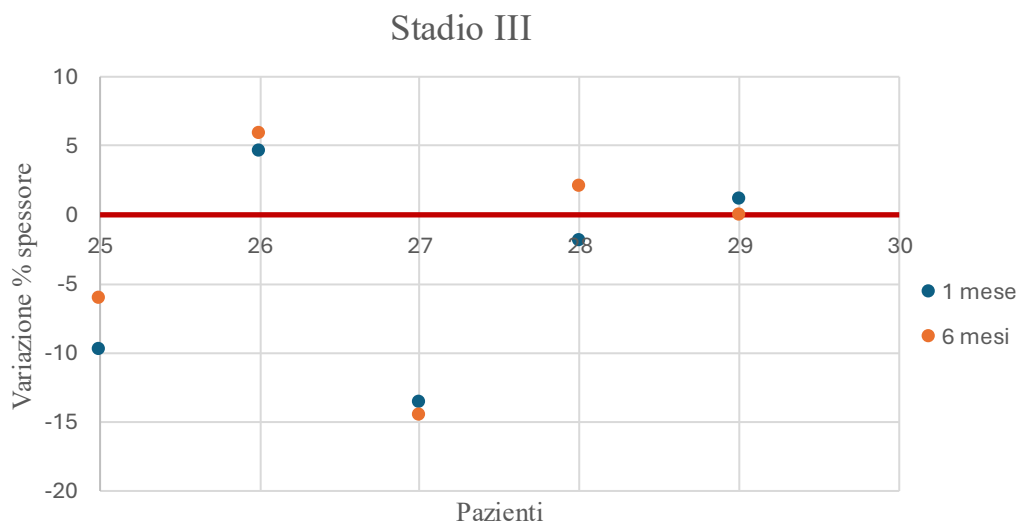


Grafico 19 Variazione percentuale dello spessore corneale dopo un mese e dopo sei mesi dall'intervento di CXL nei pazienti al terzo stadio di cheratocono.

Nel grafico 20 relativo ai pazienti nello stadio IV di cheratocono si osserva che, a un mese dal trattamento, la maggior parte dei valori di spessore corneale mostra una diminuzione rispetto alla baseline, con riduzioni che in alcuni casi raggiungono circa -15%.

A sei mesi, pur permanendo alcune riduzioni, gli spessori tendono in diversi pazienti a stabilizzarsi o avvicinarsi ai valori preoperatori, anche se comunque rimane una certa variabilità tra un paziente ed un altro.

L'andamento generale è caratterizzato da un assottigliamento corneale ad un mese dall'intervento seguito da un parziale recupero, ma con differenze individuali più accentuate.

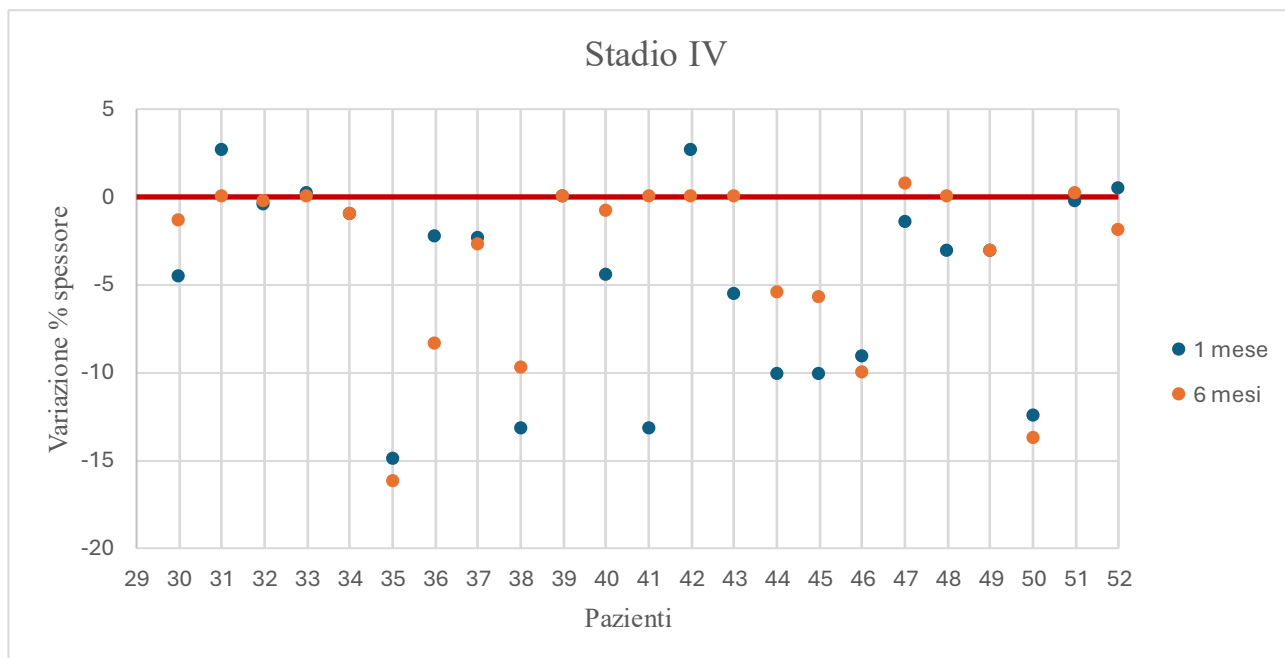


Grafico 20 Variazione percentuale dello spessore corneale dopo un mese e dopo sei mesi dall'intervento di CXL nei pazienti al quarto stadio di cheratocono.

A questo punto risulta interessante analizzare la variazione degli spessori corneali in relazione agli indici precedentemente considerati, in particolare Kmax e SimK, con un'attenzione specifica ai pazienti che hanno mostrato una riduzione più marcata dello spessore corneale (Grafic1 21-24). L'analisi viene condotta al controllo dei sei mesi, momento in cui le fluttuazioni tendono a stabilizzarsi maggiormente.

Anche in questo caso i pazienti sono stati suddivisi in base allo stadio della malattia.

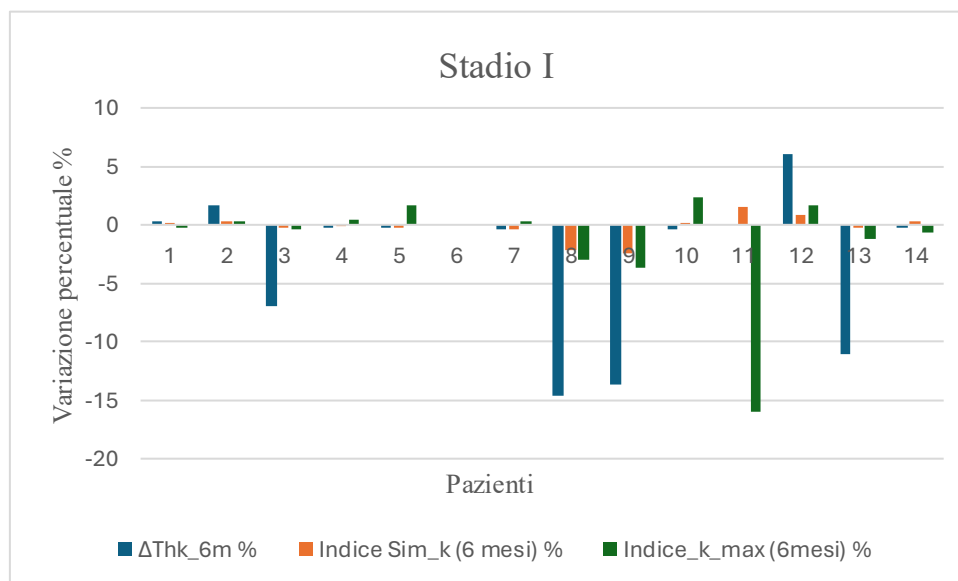


Grafico 21 Confronto tra gli indici cheratometrici calcolati per il Kmax e per il SimK e la variazione di spessore corneale nei pazienti con cheratocono al primo stadio.

Nel gruppo di pazienti in stadio I si osserva, in generale, una tendenza dei valori di Sim-K e Kmax a rimanere stabili o a ridursi, indicando un certo grado di appiattimento della curvatura corneale dopo il trattamento.

Questo andamento è particolarmente rilevante se confrontato con le variazioni dello spessore corneale (ΔThk_{6m}), che in alcuni casi evidenzia riduzioni marcate: nei pazienti 8 e 9, ad esempio, si registra un calo significativo dello spessore, ma, nonostante ciò, i valori cheratometrici (Sim-K e Kmax) continuano a seguire un trend di diminuzione, segnalando un effetto stabilizzante del cross-linking anche in presenza di assottigliamento.

Nel complesso, il grafico suggerisce che nei pazienti in stadio I il cross-linking riesce a garantire una stabilizzazione topografica (riduzione o mantenimento di Sim-K e Kmax), anche laddove si osservano diminuzioni dello spessore corneale.

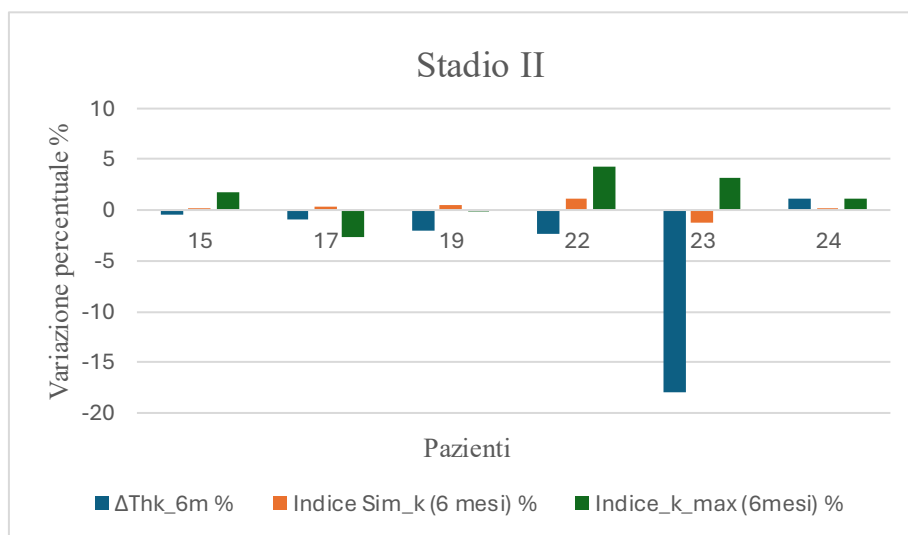


Grafico 22 Confronto tra gli indici cheratometrici calcolati per il Kmax e per il SimK e la variazione di spessore corneale nei pazienti con cheratocono al secondo stadio.

Per quanto riguarda i pazienti in stadio II, non si osservano variazioni particolarmente rilevanti dello spessore corneale, ad eccezione del paziente 23, che presenta un marcato assottigliamento a 6 mesi.

Nonostante ciò, il Sim-K mostra una riduzione percentuale, mentre il Kmax registra un lieve incremento, pari a circa il 3%, che rientra comunque in una variazione clinicamente contenuta.

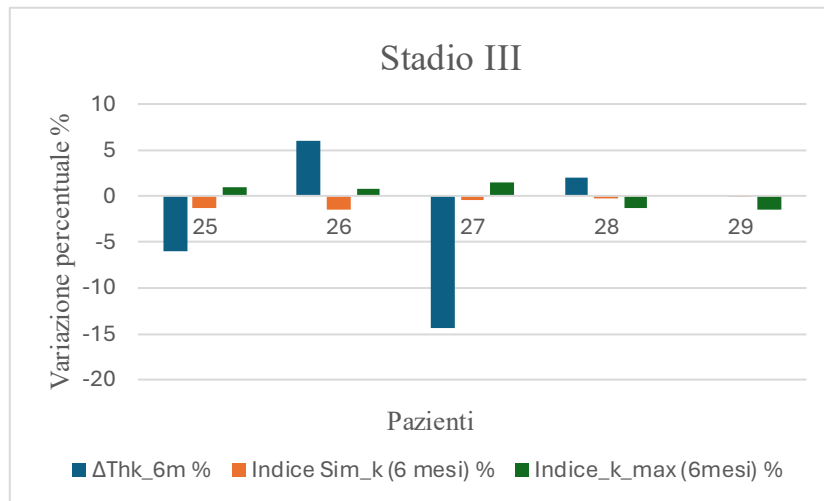


Grafico 23 Confronto tra gli indici cheratometrici calcolati per il Kmax e per il SimK e la variazione di spessore corneale nei pazienti con cheratocono al terzo stadio.

Per quanto riguarda i pazienti in stadio III, non si osservano variazioni particolarmente rilevanti dello spessore corneale, ad eccezione del paziente 27, che presenta un marcato assottigliamento a 6 mesi, pari a circa il 15%. Nonostante questa riduzione pachimetrica, il Sim-K mostra una diminuzione percentuale, mentre il Kmax registra un incremento minimo, pari a circa l'1%.

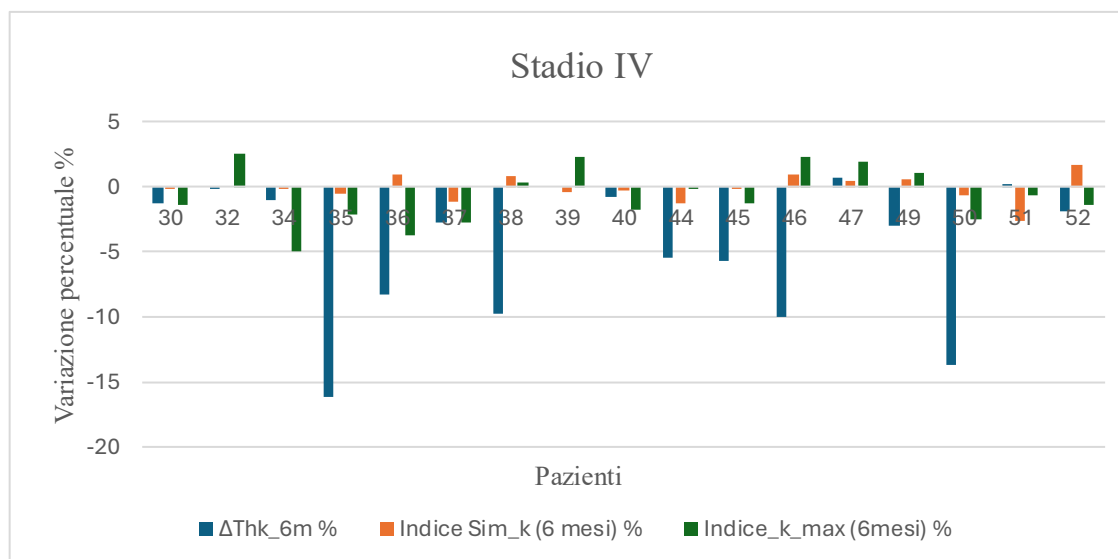


Grafico 24 Confronto tra gli indici cheratometrici calcolati per il Kmax e per il SimK e la variazione di spessore corneale nei pazienti con cheratocono al quarto stadio.

Per quanto riguarda i pazienti in stadio IV, si osserva che nella maggior parte dei casi è presente un assottigliamento corneale. Tuttavia, i parametri cheratometrici mostrano una riduzione percentuale o, comunque, non evidenziano incrementi marcati, indicando che anche negli stadi più avanzati l'intervento tende a limitare una progressione significativa della curvatura corneale.

6.4. Discussione dei risultati

Dall'analisi effettuata è emerso che gli indici cheratometrici calcolati per il SimK e il Kmax confermano entrambi il miglioramento ottenuto a seguito dell'intervento di CXL.

A un mese dal trattamento si osservano maggiori fluttuazioni, verosimilmente legate a fenomeni transitori di assestamento corneale, mentre a sei mesi la situazione appare più stabile, suggerendo una progressiva regolarizzazione della curvatura. Tuttavia, per ottenere un quadro clinico più completo e affidabile sarebbe stato auspicabile estendere il follow-up almeno a un anno dal trattamento.

Entrambi gli indici riflettono la riduzione della curvatura corneale. Il Kmax si concentra sulla curvatura massima, fornendo quindi una misura puntuale e localizzata, mentre il Sim-K, calcolato come media tra i due meridiani principali, offre una rappresentazione più generale dell'eccentricità corneale.

Per quanto riguarda quanto è emerso dall'analisi del cilindro (Cyl) si possono fare delle considerazioni differenti: Kmax e Sim-K tendono a confermarsi reciprocamente, invece il Cyl, in quanto differenza di potenza tra i meridiani principali, rappresenta più direttamente l'andamento dell'astigmatismo corneale, che può variare in modo indipendente rispetto agli altri due parametri. Nell'ottica di impiegare questi indici come supporto clinico nella valutazione dell'esito del trattamento con CXL, o più in generale dell'evoluzione del cheratocono, risulta fondamentale chiarirne le differenze. In particolare, è utile distinguere quali indici possano essere utilizzati in combinazione per una valutazione complessiva (il SimK e il Kmax) e quali, invece, risultino più appropriati per l'analisi di aspetti specifici, come ad esempio l'astigmatismo (il cilindro).

Per quanto riguarda gli indici calcolati per valutare l'assottigliamento corneale (*Indice Thk_{%1m}* e *Indice Thk_{%6m}*), è emerso che al primo mese dall'intervento predominava un assottigliamento corneale che poi nell'arco dei sei mesi veniva parzialmente recuperato. Le cause di questo iniziale assottigliamento e del successivo ispessimento non sono ancora chiare e sono state indagate in vari studi. Una possibile causa della variazione di spessore corneale può essere attribuita al rimodellamento epiteliale (75). È stato dimostrato che solitamente la riepitelizzazione a seguito di CXL avviene entro 4-5 giorni.

È probabile che il rimodellamento epiteliale sia un processo continuo e che, nel tempo, possa contribuire a variazioni dello spessore corneale. Tuttavia, la persistenza della riduzione osservata tra 1 e 3 mesi lascia intendere che siano coinvolti anche altri meccanismi. Tra questi rientrano modificazioni anatomiche e strutturali delle fibrille di collagene, come la loro compressione (soprattutto nelle porzioni anteriori a orientamento trasversale), variazioni dell'idratazione e dell'edema corneale, fenomeni apoptotici a carico dei cheratociti e alterazioni nella composizione dei glicosaminoglicani (75).

Un dato interessante emerso da questo studio è che le variazioni negative dello spessore non si associavano a un peggioramento degli indici cheratometrici. Ciò può essere interpretato considerando che l'intervento di CXL aumenta la compattezza e la stabilità biomeccanica dello stroma corneale, di conseguenza, anche in presenza di una riduzione pachimetrica, la cornea mantiene una sufficiente rigidità, riuscendo a prevenire ulteriori deformazioni della sua curvatura.

Tuttavia, nei pazienti con spessori corneali particolarmente ridotti, può essere comunque rilevante un monitoraggio più attento, poiché l'assottigliamento marcato potrebbe predisporre allo sviluppo di fenomeni correlati, come l'haze stromale.

L'haze si presenta come un'opacità reticolare subepiteliale che può presentarsi anche nel normale processo di guarigione dal CXL.

È plausibile che l'assottigliamento corneale e l'haze stromale derivino da meccanismi comuni, legati ai complessi cambiamenti strutturali e fisiologici che interessano la cornea dopo CXL. L'assottigliamento potrebbe, infatti, alterare l'orientamento e la distanza tra le lamelle collagene, favorendo la dispersione della luce e dando origine all'aspetto clinico dell'haze. Successivamente, con il recupero dello spessore corneale, l'organizzazione lamellare tenderebbe a normalizzarsi, accompagnandosi a una progressiva riduzione dell'opacità stromale. Non a caso, l'andamento temporale dell'haze corneale dopo CXL rispecchia quello delle variazioni pachimetriche: l'opacità tende a essere massima nei momenti di maggiore assottigliamento e si riduce parallelamente al ispessimento della cornea.

Conclusioni

Il cheratocono rappresenta una patologia corneale progressiva a forte impatto sulla qualità visiva, caratterizzata da un assottigliamento stromale e da un'alterazione della regolarità corneale. La progressione non trattata può condurre a un peggioramento significativo della funzione visiva e, nei casi più avanzati, rendere necessario il trapianto di cornea. In questo contesto, il cross-linking corneale si è affermato come trattamento efficace nel rallentare o arrestare la progressione dell'ectasia, migliorando la stabilità biomeccanica della cornea mediante l'induzione di nuovi legami covalenti tra le fibre collagene tramite l'uso della Riboflavina attivata dai raggi UV-A.

Il presente lavoro di tesi ha analizzato 52 pazienti sottoposti a CXL presso il Dipartimento di Oculistica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, raccogliendo dati preoperatori e nei controlli a 1 e 6 mesi dall'intervento. La valutazione si è focalizzata principalmente sugli indici cheratometrici (Kmax e SimK), che rappresentano misure di riferimento per monitorare la stabilità e l'evoluzione della malattia. Kmax, espressione della curvatura massima della cornea, è risultato un indicatore sensibile di progressione o regressione dell'ectasia, mentre SimK, calcolato come media dei due meridiani principali, ha permesso di ottenere una misura più globale della curvatura corneale.

L'analisi dei dati ha mostrato una riduzione o stabilizzazione di tali indici nei controlli post-operatori, confermando l'efficacia del trattamento nel limitare la progressione del cheratocono.

Parallelamente, è stata condotta un'analisi approfondita delle variazioni pachimetriche, con particolare attenzione allo spessore corneale minimo. Sebbene alcuni pazienti abbiano mostrato una riduzione dello spessore dopo CXL, questo non è stato associato a un peggioramento degli indici cheratometrici, suggerendo che la stabilità biomeccanica conferita dal trattamento sia in grado di compensare le variazioni di spessore corneale dovute al trattamento.

Dall'analisi è emerso che uno spessore corneale preoperatorio minore non è correlato a esiti peggiori dell'intervento. Al contrario, la risposta al trattamento si è mantenuta efficace anche nei pazienti con cornee più sottili. Questo risultato ha implicazioni cliniche importanti, poiché rafforza il concetto che la selezione dei candidati a CXL non debba basarsi unicamente sullo spessore corneale, ma debba integrare valutazioni morfologiche e topografiche più ampie.

In conclusione, il lavoro svolto ha confermato che il cross-linking corneale è un trattamento efficace e sicuro nella stabilizzazione del cheratocono. L'analisi degli indici cheratometrici ha mostrato risultati positivi a distanza di 6 mesi, mentre lo studio delle variazioni di spessore ha evidenziato che un ridotto spessore corneale non compromette l'esito dell'intervento. Questi dati contribuiscono a una migliore comprensione della risposta corneale al trattamento e possono offrire spunti per una più accurata selezione e gestione clinica dei pazienti affetti da cheratocono.

Tuttavia, va sottolineato che la numerosità ridotta del campione rappresenta un limite dello studio, così come la durata relativamente breve del follow-up. Sarebbe pertanto auspicabile, in futuri lavori, estendere l'analisi a una popolazione più ampia e includere controlli a un anno dall'intervento, al fine di confermare la stabilità dei risultati nel lungo periodo e migliorare la solidità delle evidenze raccolte.

Riferimenti

1. G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr L.D'Este, R. F. Donato. *Anatomia dell'uomo*. s.l. : Edi Ermes , 2010.
2. *L'occhio, le sue malattie e le sue cure*. Lucio, Buratto. s.l. : Springer, 2010, Vol. I.
3. Anatomia occhio. [Online] [HTTPS://OCULISTANIZZOLA.IT/OCCHIO/ANATOMIA-OCCHIO/](https://oculistanzola.it/occhio/anatomia-occhio/).
4. Uvea . *Iapb*. [Online] <https://iapb.it/uvea/>.
5. Anatomia dell'occhio. Dott. Francesco Nizzola Specialista in microchirurgia oculare. [Online] [HTTPS://WWW.MARCOANDREAPILERI.COM/POST/DISTACCO-DI-RETINA](https://www.marcoandreapileri.com/post/distacco-di-retina).
6. Come funziona l'occhio e cosa succede con il BCM. [Online] [HTTPS://WWW.BLUECONEMONOCROMACY.ORG/IT/SCOPRI-DI-PIU/LOCCHIO/](https://www.blueconemonochromacy.org/it/scopri-di-piu/locchio/).
7. *Occhio umano e macchina fotografica: analogie, differenze e caratteristiche*. [Online] <https://www.fotografareperstupire.com/occhio-umano-e-macchina-fotografica/>.
8. Bisantis, Cesare. *Ottica e Fisiopatologica e Clinica*. Roma : Società Editrice Universo, 1993.
9. Cornea: Cosa è, le Malattie e Centri Trapianto. [Online] [HTTPS://WWW.MICROCHIRURGIAOCULARE.COM/MALATTIE-DELLA-CORNEA](https://www.microchirurgiaoculare.com/malattie-della-cornea).
10. NadirMagazine. *Sistemi di Lenti*. [Online] Novembre 2005. https://www.nadir.it/tecnica/SISTEMI_DI_LENTI/sistemi-di-lenti.htm.
11. FASDA. *Diottrie e decimi: cosa sono e cosa misurano*. [Online] Settembre 2019. <https://www.fasda.it/diottrie-e-decimi/>.
12. Il Cristallino. *IAPB Italia*. [Online] <https://iapb.it/wpcontent/uploads/2013/01/Cristallino-OK2.pdf>.
13. Berne, R. M. e Levy, M. N. *Fisiologia* . s.l. : Zanichelli, 1991.
14. *Calculation of intraocular lens*. Olsen, Thomas. 2007. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.00879.x.
15. *Studio Medico Oculistico dott. mario nozza dott. federico nozza*. [Online] <https://www.studionozza.it/patologie/difetti-refrattivi-miopia-ipermetropia-astigmatismo-e-presbiopia/>.
16. Difetti della vista. [Online] <https://oculistanzola.it/occhio/difetti-vista/miopia/> .
17. *Manuale MSD*. [Online] 2025. [Riportato: 28 08 2025.] <https://www.msmanuals.com/it/professionale/disturbi-oculari/difetto-di-rifrazione/panoramica-sui-difetti-di-rifrazione>.
18. *Ciaroni*. [Online] [Riportato: 28 08 2025.] <https://ciaroni.it/astigmatismo-irregolare-e-cheratocono-cause/#caratteristiche>.
19. V. Galvis, T. Sherwin, A. Tello, J. Merayo, R. Barreral, A. Acera. *Keratoconus: an inflammatory disorder?* . 2015. 10.1038/eye.2015.63.
20. YARON S. RABINOWITZ, MD. *Keratoconus*. s.l. : Elsevier , 1998. PII S0039-6257(97)00119-7.
21. La cura del cheratocono. [Online] <https://www.letiziamansutti.com/cura-del-cheratocono-cxl/>.
22. *Humanitas*. [Online] 2005. [Riportato: 8 Agosto 2025.] <https://www.humanitas.it/malattie/cheratocono/>.
23. Olent Ottica Torino . [Online] [Riportato: 6 agosto 2025.] <https://www.cheratocono.info/>.
24. Letizia Mansutti. [Online] 23 Novembre 2021. [Riportato: 30 luglio 2025.] <https://www.letiziamansutti.com/cura-del-cheratocono-cxl/>.
25. *Keratoconus: An updated review*. Jacinto Santodomingo-Rubido a, *, Gonzalo Carracedo b, Asaki Suzaki c, Cesar Villa-Collar d, 2022. Contact Lens and Anterior Eye 45 (2022) 101559.
26. Proteoglicani . *chimica-online.it*. [Online] <https://www.chimica-online.it/biologia/proteoglicani.htm>.
27. *The pathogenesis of keratoconus*. AE Davidson1, S Hayes, AJ Hardcastle, SJ Tuft. 2014. doi:10.1038/eye.2013.278.
28. *humanitas*. [Online] <https://www.humanitas.it/enciclopedia/strumenti-medici/lampada-a-fessura/>.

29. ANELLO DI KAYSER-FLEISCHER. [Online] <https://www.segretidellachirurgia.it/anello-di-kayser-fleischer/>.
30. Vogt's striae in keratoconus. [Online] <https://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/atlas/pages/vogts-striae.htm#gsc.tab=0>.
31. *Current Developments in Corneal Topography and Tomography*. Piotr Kancierz, Ramin Khoramnia, Xiaogang Wang. s.l. : MDPI, 2021. <https://doi.org/10.3390/>.
32. Rachel Fan MBBS, Tommy CY Chan, Gaurav Prakash and Vishal Jhanji. *Applications of corneal topography and tomography: a review*. 2018. doi: 10.1111/ceo.13136.
33. *Associazione Cheratocono*. [Online] <http://www.associazionecheratocono.it/portale/diagnosi/37-diagnosi/118-guida-top>.
34. Sura M. Ahmed, Ong Hang See, Leong Yeng Weng, Noor T. Al-Sharify, Husam Yahya Nser, Zainab T. Al-Sharify, Nebras H. Ghaeb. *Corneal elevation topographic maps assessing different diseases detection: A review*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.asej.2023.102292>.
35. *Clinical applications of the Scheimpflug principle in Ophthalmology*. Fernando Faria-Correia, Renato Ambrósio Jr. 2016. <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20160035>.
36. Tomografia ottica computerizzata (OCT). *Humanitas*. [Online] <https://www.humanitas.it/visite-ed-esami/tomografia-ottica-computerizzata-oct/>.
37. *Ultrahigh-resolution OCT imaging of the human cornea*. Werkmeister RM, Sapeta S, Schmidl D, Garhöfer G, Schmidinger G, Aranha Dos Santos V, Aschinger GC, Baumgartner I, Pircher N, Schwarzhans F, Pantalon A, Dua H, Schmetterer L. 2017, Vol. Biomed Opt Express. 10.1364/BOE.8.001221..
38. Silke Aumann, Sabine Donner, Jörg Fischer, Frank Müller. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics [Internet]*. s.l. : Springer, 2019.
39. Sirius topografo e tomografo corneale. *CSO Italia*. [Online] 2018. www.csoitalia.it.
40. *Corneal Topography: Sirius*. Sahu, Jigyasa. 2021. Doi <http://dx.doi.org/10.7869/djo.731>.
41. *Assessment of Radial Aspheres by the Arc-Step Algorithm as Implemented by the Keratron Keratoscope*. NANCY K. TRIPOLI, KENNETH L. COHEN, DOUGLAS E. HOLMGREN, JAMES M. COGGINS. 1995, Vol. 120. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)72213-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)72213-5).
42. Martin, Raul. *Cornea and anterior eye assessment with placido-disc keratometry, slit scanning evaluation topography and scheimpflug imaging tomography*. 2018. 10.4103/ijo.IJO_850_17.
43. Guida alla lettura della topografia corneale. *A.I.CHE. Associazione Italiana CHeratoconici ONLUS*. [Online] 2007. [Riportato: 04 09 2025.] www.assoheratocono.org.
44. CSO. *Manuale Phoenix 4.1.1.5*.
45. *Contact lens in keratoconus*. Rathi, Varsha M, Mandathara, Preeji S e Dumpati, Srikanth. 2013. DOI: 10.4103/0301-4738.116066.
46. *Keratoconus Overview and Update on Treatment*. Espandar, Ladan e Meyer, Jay. 2010. DOI: 10.4103/0974-9233.61212.
47. Konstantinos D. Andreanos . Kate Hashemi . Myrsini Petrelli, Konstantinos Droutsas . Ilias Georgalas . George D. Kymionis. *Keratoconus Treatment Algorithm*. 2017. DOI 10.1007/s40123-017-0099-1.
48. Opto vision. [Online] https://www.opto-vision.it/contattologia-avanzata-torino/lenti-contatto-ibride-parte-centrale-rigida-profilo-morbido/?_gl=1*144dxha*_up*MQ..*_ga*MTUzNTY0MDc2Mi4xNzU4MTI0ODA2*_ga_JPVJTF971B*cZ3E3NTgxMjQ4MDUKbzEkZzAkdDE3NTgxMjQ4MDUKajYwJGwwJGgw.
49. Cheratocono: lenti a contatto sclerali o minisclerali. [Online] <https://www.optometriagiorgini.it/patologie-e-soluzioni/cheratocono-lenti-a-contatto-sclerali-catania/>.
50. ANELLI INTRASTROMALI. [Online] <http://www.associazionecheratocono.it/portale/anelli/49-inatc-e-ferrara-rings/126-mularoni>.

51. Giorgio Tassinari, Alessandro Mularoni, Gian Luca Laffi, Giovanna Linda Possati. *Anelli intrastromali cheratocono*. Bologna : s.n., 2002.
52. *Phakic Intraocular Lenses, DIAGNOSTIC AND SURGICAL TECHNIQUES*. Carlo F. Lovisolo, MD, and Dan Z. Reinstein, MD, MA (Cantab), FRCS, DABO,. 6, s.l. : Elsevier, 2005, Vol. 50. doi:10.1016/j.survophthal.2005.08.011.
53. Lenti Fachiche ICS. [Online] <https://www.studiodazeglio.it/lenti-fachiche-icl/>.
54. *La cheratoplastica lamellare anteriore, oftalmologi adomani*. Scorcina, Prof. Vincenzo. 2018.
55. [Online] <https://www.assocheratocono.org/images/INFOinVISTA.pdf>.
56. DiVatinee Y. Bunya, MD, MSCE, Scheie Eye Institute at the University of Pennsylvania. Trapianto di cornea (Innesto corneale, cheratoplastica perforante, cheratoplastica endoteliale). *Manuale MSD*. [Online] 2024. <https://www.msmanuals.com/it/casa/disturbi-oculari/disturbi-corneali/trapianto-di-cornea>.
57. Humanitas. *Cross-Linking Corneale (CXL)*. [Online] <https://www.humanitas-care.it/cure/cross-linking-corneale-cxl/>.
58. Riboflavina. *Wikipedia*. [Online] <https://it.wikipedia.org/wiki/Riboflavina>.
59. Riboflavina. *Enciclopedia Treccani*. [Online] <https://www.treccani.it/enciclopedia/riboflavina/>.
60. Vitamina B2 o Riboflavina. *Chimica-Online.it*. [Online] <https://www.chimica-online.it/biologia/vitamina-b2.htm>.
61. Marine Hovakimyan, Rudolf F. Guthoff, and Oliver Stachs. *Collagen Cross-Linking: Current Status and Future Directions*. 2011. 10.1155/2012/406850.
62. A. Scott McCall, Stefan Kraft, Henry F. Edelhauser, George W. Kidder, Richard R. Lundquist, Helen E. Bradshaw, Zinaida Dedeic, Megan J. C. Dionne, Ethan M. Clement, and Gary W. Conrad. *Mechanisms of Corneal Tissue Cross-linking in Response to Treatment with Topical Riboflavin and Long-Wavelength Ultraviolet Radiation (UVA)*. 2010. DOI:10.1167/iovs.09-3738.
63. Cross-Linking corneale. [Online] [HTTPS://WWW.CLINICHERITASALUS.IT/CROSS-LINKING-CORNEALE/](https://WWW.CLINICHERITASALUS.IT/CROSS-LINKING-CORNEALE/).
64. Cross linking corneale per il trattamento del cheratocono: come funziona. *Gruppo San Donato*. [Online] <https://www.grupposandonato.it/news/2024/settembre/cross-linking-corneale-come-funziona>.
65. Kenneth A. Beckman, MD, Preeya K. Gupta, MD, Marjan Farid, MD, John P. Berdahl, MD, Elizabeth Yeu, MD, Brandon Ayres, MD, Clara C. Chan, MD, FRCS, Jose A.P. Gomes, MD, PhD, Edward J. Holland, MD, Terry Kim, MD, Christopher E. Starr, MD, Francis S. Mah, MD. *Corneal crosslinking: Current protocols and clinical approach*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2019.06.027>.
66. Corss Linking con Iontoforesi. [Online] <https://www.stefanoferrandi.it/cross-linking-con-iontoforesi/>.
67. *Topographic Outcomes in Keratoconus Surgery: Epi-on versus Epi-off Iontophoresis Corneal Collagen Cross-Linking*. Pasquale Napolitano, Fausto Tranfa, Luca D'Andrea, Ciro Caruso, Michele Rinaldi, Alberto Mazzucco, Nicola Ciampa, Antonietta Melanzane, Ciro Costagliola. 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11071785>.
68. [Online] <https://www.assocheratocono.org/articoli/25-comunicazioni/47-studio-clinico-sul-cross-linking-transepiteliale-con-iontoforesi.html>.
69. Oftalmici, CSO-Costruzione Strumenti. *CSO Vega CMB X Linker*. s.l. : CSO. https://www.optomedica.com/wp-content/uploads/Vega_CBM_X_LINKER_ITA.pdf.
70. [Online] <https://www.lutroninstruments.eu/uv-meters/uv-radiation-meter-lutron-yk-35uv/>.
71. *Corneal topography in keratoconus: state of the art*. Cavas-Martínez, F., De la Cruz Sánchez, E., Nieto Martínez, J. et al. 2016. <https://doi.org/10.1186/s40662-016-0036-8>.
72. Troisi, Laura. *Metodo di valutazione dell'efficacia di intervento di Cross-Linking*. Luglio 2024.
73. *Current concepts in crosslinking thin corneas*. Deshmukh R, Hafezi F, Kymionis GD, Kling S, Shah R, Padmanabhan P, Sachdev MS. 2019. 10.4103/ijo.IJO_1403_18.
74. *Individualized Corneal Cross-linking With Riboflavin and UV-A in Ultrathin Corneas: The Sub400 Protocol*. Hafezi F, Kling S, Gilardoni F, Hafezi N, Hillen M, Abrishamchi R, Gomes JAP, Mazzotta C, Randleman JB, Torres-Netto EA. 2021. 10.1016/j.ajo.2020.12.011.

75. *Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results.* Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. 2011. 10.1016/j.jcrs.2010.10.052. .

Appendice: tabelle

A 1 Indice cheratometrico percentuale calcolato per il Kmax dopo 1 mese e dopo 6 mesi dall'intervento di CXL.

Paziente	Stato cheratocono	Indice Kmax 1 mese %	Indice Kmax 6mesi %
1	Primo	-0.36	-0.21
2	Primo	1.98	0.24
3	Primo	3.01	-0.33
4	Primo	0.43	0.45
5	Primo	0.68	1.66
6	Primo	0.14	-
7	Primo	-2.03	0.28
8	Primo	2.45	-3.02
9	Primo	-1.38	-3.69
10	Primo	-	2.29
11	Primo	-0.06	-15.93
12	Primo	1.22	1.72
13	Primo	-1.02	-1.15
14	Primo	0.36	-0.61
15	Secondo	1.46	1.78
16	Secondo	0.31	-
17	Secondo	-2.87	-2.62
18	Secondo	2.33	-
19	Secondo	1.59	-0.12
20	Secondo	2.53	-
21	Secondo	1.94	-
22	Secondo	1.86	4.24
23	Secondo	-	3.14
24	Secondo	0.70	1.14
25	Terzo	1.79	0.87
26	Terzo	-0.69	0.78
27	Terzo	5.14	1.42
28	Terzo	1.60	-1.32
29	Terzo	1.83	-1.54
30	Quarto	16.44	-1.41
31	Quarto	13.20	-
32	Quarto	2.91	2.58
33	Quarto	1.60	-
34	Quarto	-3.66	-5.03
35	Quarto	1.94	-2.12
36	Quarto	4.55	-3.71
37	Quarto	-5.90	-2.75
38	Quarto	1.35	0.35
39	Quarto	-	2.32

40	Quarto	-0.44	-1.82
41	Quarto	-5.30	-
42	Quarto	-2.41	-
43	Quarto	1.49	-
44	Quarto	7.50	-0.21
45	Quarto	0.86	-1.34
46	Quarto	2.58	2.31
47	Quarto	3.62	1.95
48	Quarto	1.28	-
49	Quarto	4.39	1.07
50	Quarto	-0.52	-2.50
51	Quarto	-1.44	-0.62
52	Quarto	4.11	-1.47

A 2 Indice cheratometrico percentuale calcolato per il SimK dopo un mese e dopo sei mesi dall'intervento di CXL

Paziente	Stato cheratocono	Indice Simk%1m	Indice SimK%6m
1	Primo	0.25	0.09
2	Primo	0.39	0.32
3	Primo	-1.42	-0.21
4	Primo	-0.16	-0.17
5	Primo	0.07	-0.25
6	Primo	-0.15	-
7	Primo	0.34	-0.36
8	Primo	-0.26	-2.18
9	Primo	-2.66	-2.42
10	Primo	-	0.18
11	Primo	-0.74	1.48
12	Primo	-0.57	0.79
13	Primo	-0.14	-0.20
14	Primo	0.09	0.28
15	Secondo	0.35	0.19
16	Secondo	0.47	-
17	Secondo	0.16	0.28
18	Secondo	0.67	-
19	Secondo	1.19	0.54
20	Secondo	-0.91	-
21	Secondo	0.41	-
22	Secondo	1.12	1.17
23	Secondo	-	-1.17
24	Secondo	0.04	0.22
25	Terzo	-0.73	-1.26
26	Terzo	-1.29	-1.48
27	Terzo	0.74	-0.38
28	Terzo	0.30	-0.23

29	Terzo	0.69	-0.11
30	Quarto	0.89	-0.08
31	Quarto	-0.98	-
32	Quarto	0.04	0.00
33	Quarto	-0.31	-
34	Quarto	-0.29	-0.02
35	Quarto	0.81	-0.61
36	Quarto	-0.44	0.88
37	Quarto	-1.07	-1.12
38	Quarto	0.83	0.79
39	Quarto	-	-0.44
40	Quarto	0.27	-0.35
41	Quarto	0.44	-
42	Quarto	0.32	-
43	Quarto	1.30	-
44	Quarto	1.81	-1.31
45	Quarto	-1.14	-0.04
46	Quarto	3.91	0.88
47	Quarto	-1.14	0.40
48	Quarto	0.15	-
49	Quarto	0.75	0.51
50	Quarto	1.65	-0.66
51	Quarto	1.39	-2.58
52	Quarto	-0.18	1.68

A 3 Indice cheratometrico percentuale calcolato per il cilindro dopo 1 mese e dopo sei mesi dall'intervento di CXL.

Paziente	Stato cheratocono	Indice Cyl %1mese	Indice Cyl%6mesi
1	Primo	-5.32	-19.15
2	Primo	-5.79	6.61
3	Primo	-13.15	0.40
4	Primo	14.91	0.00
5	Primo	-19.77	-52.33
6	Primo	4.42	-
7	Primo	2.11	-14.74
8	Primo	132.56	65.12
9	Primo	-55.17	-13.10
10	Primo	-	0.00
11	Primo	-4.62	-33.08
12	Primo	-10.08	-11.22
13	Primo	2.63	0.00
14	Primo	38.54	8.33
15	Secondo	1.75	3.16
16	Secondo	8.18	-
17	Secondo	-1.42	-9.63

18	Secondo	16.80	-
19	Secondo	23.64	24.24
20	Secondo	17.61	-
21	Secondo	13.66	-
22	Secondo	16.79	-5.73
23	Secondo	-	34.19
24	Secondo	-6.16	-9.00
25	Terzo	14.38	-3.82
26	Terzo	10.50	0.00
27	Terzo	24.36	-3.21
28	Terzo	25.93	8.64
29	Terzo	24.52	5.16
30	Quarto	1.36	-19.07
31	Quarto	-4.70	-
32	Quarto	1.36	2.44
33	Quarto	17.37	-
34	Quarto	6.47	12.94
35	Quarto	9.69	-118.60
36	Quarto	176.47	6.62
37	Quarto	-10.23	-45.45
38	Quarto	-10.03	-25.58
39	Quarto	-	-10.49
40	Quarto	21.28	-36.17
41	Quarto	0.79	-
42	Quarto	-12.96	-
43	Quarto	0.24	-
44	Quarto	7.96	51.33
45	Quarto	-14.05	17.08
46	Quarto	-30.86	5.47
47	Quarto	104.17	29.17
48	Quarto	-1.27	-
49	Quarto	17.89	1.26
50	Quarto	96.05	-60.53
51	Quarto	26.57	-43.14
52	Quarto	-8.42	-18.66

A 4 Variazione degli spessori corneali calcolati dopo un mese e dopo sei mesi dall'intervento di CXL.

Paziente	Stato cheratocono	Indice Thk % 1 mese	Indice Thk % 6 mesi
1	Primo	-1.62	0.23
2	Primo	-10.64	1.61
3	Primo	-15.87	-6.94
4	Primo	1.39	-0.20
5	Primo	-0.22	-0.22
6	Primo	-3.52	-
7	Primo	-0.41	-0.41
8	Primo	-15.93	-14.65
9	Primo	-16.60	-13.62
10	Primo	-	-0.40
11	Primo	-2.12	0.00
12	Primo	2.09	6.05
13	Primo	-13.23	-11.02
14	Primo	0.93	-0.19
15	Secondo	-2.32	-0.42
16	Secondo	0.93	-
17	Secondo	-2.58	-0.86
18	Secondo	-37.74	-
19	Secondo	-1.30	-1.96
20	Secondo	-36.21	-
21	Secondo	1.01	-
22	Secondo	-3.98	-2.27
23	Secondo	-	-17.94
24	Secondo	0.23	1.16
25	Terzo	-9.68	-6.08
26	Terzo	4.62	5.93
27	Terzo	-13.61	-14.43
28	Terzo	-1.82	2.05
29	Terzo	1.14	0.00
30	Quarto	-4.52	-1.29
31	Quarto	2.70	-
32	Quarto	-0.44	-0.22
33	Quarto	0.25	-
34	Quarto	-1.00	-1.00
35	Quarto	-14.93	-16.20
36	Quarto	-2.20	-8.35
37	Quarto	-2.31	-2.73
38	Quarto	-13.19	-9.72
39	Quarto	-	0.00
40	Quarto	-4.43	-0.74
41	Quarto	-13.13	-
42	Quarto	2.70	-

43	Quarto	-5.48	-
44	Quarto	-10.04	-5.41
45	Quarto	-10.06	-5.66
46	Quarto	-9.09	-10.00
47	Quarto	-1.46	0.73
48	Quarto	-3.07	-
49	Quarto	-3.04	-3.04
50	Quarto	-12.45	-13.76
51	Quarto	-0.22	0.22
52	Quarto	0.47	-1.89