

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica - Biomeccanica

Tesi di Laurea Magistrale

**Cheratocono: problematiche cliniche,
diagnostiche e terapeutiche in relazione alle
proprietà fisiche della cornea**



Relatori

Prof. Umberto Lucia

Dott.sa Mariarosa Astori

Candidata

Sabrina Francia

244254

5 dicembre 2018

Il cross-linking del collagene corneale è un'innovativa terapia delle malattie della cornea che trova applicazione nel trattamento del cheratocono e in tutte quelle patologie caratterizzate da uno sfiancamento e da un assottigliamento della superficie corneale e che quindi ne alterano la trasparenza e la capacità di messa a fuoco, compromettendone la visione.

L'obiettivo di questo elaborato è lo studio delle proprietà fisiche della cornea in modo da consentire un'analisi delle possibili criticità associate ad essa in seguito ad un intervento che mira a bloccare l'evoluzione della patologia ectasica.

I pazienti sono stati monitorati nel corso di alcuni mesi mediante topografia corneale, metodica strumentale di analisi qualitativa e quantitativa del potere refrattivo della superficie anteriore della cornea.

Dopo un attento studio delle mappe topografiche che ne derivano, sono stati candidati all'intervento di cross-linking quei pazienti nei quali l'evoluzione della patologia è risultata essere particolarmente veloce.

Le tecniche di intervento utilizzate sono state due: il cross-linking standard con disepitelizzazione e quello transepiteliale con imbibizione tramite iontoforesi. Un confronto dei due campioni di pazienti operati con le due diverse tipologie di intervento consente di considerarle entrambe valide in quanto tutti i candidati hanno manifestato un arresto della progressione della patologia e un ottimo recupero dell'acuità visiva.

Inoltre, essendo l'ipertensione endoculare un fattore di criticità legato all'insorgenza di altre patologie quali il glaucoma, si è monitorata la pressione dell'occhio malato nei pazienti trattati. I raggi UV-A con i quali viene irradiata la cornea durante l'intervento provocano un aumento della temperatura della superficie corneale e un annesso incremento di pressione. Dai dati ricavati si è osservato che si tratta di un incremento temporaneo che tende a ristabilizzarsi già nei giorni seguenti l'intervento.

È possibile pertanto affermare che l'intervento di cross-linking non sia responsabile dell'insorgenza di patologie secondarie.

Al mio ieri, al mio domani.

Indice

1. Introduzione	1
2. Anatomia e fisiologia dell'apparato visivo	4
2.1 Generalità sulla struttura dell'occhio	4
2.1.1 Peso, forma e assi di riferimento	4
2.1.2 Componenti del bulbo oculare	5
2.1.3 Fotorecettori e percezione del colore	7
2.2 Occhio esterno.....	11
2.3 Occhio interno	12
2.4 Difetti visivi.....	16
3. La cornea.....	19
3.1 Struttura anatomica	20
3.2 Fisiologia.....	23
3.3 Patologie.....	29
4. Il cheratocono	31
4.1 Sintomatologia e istopatologia	32
4.2 Epidemiologia	35
4.3 Diagnosi e classificazione	35
4.4 Terapia e soluzioni chirurgiche	40
5. Topografia corneale.....	46
5.1 Topografo	46
5.2 Procedura di acquisizione.....	48
5.3 Valutazione della topografia	48
5.3.1 Tipologie di mappa.....	49
5.3.2 Indici topografici	52
6. Campionamento: la selezione dei pazienti	54
7. Il cross-linking del collagene corneale.....	59
7.1 Vitamina B2 ed emettitore UV-A: sicurezza di intervento	60
7.2 Tecniche di intervento	64
7.1.1 Cross-linking standard con disepitelizzazione (epi-off).....	65
7.1.2 Cross-linking transepiteliale con imbibizione tramite iontoforesi (i-epi-on).....	69
7.1.3 Confronto epi-off e i-epi-on	73
7.3 Possibili complicazioni	77
8. Pressione oculare.....	79

8.1 Tonometria oculare	80
8.2 Variazioni di IOP e rischi associati	81
8.2.1 Il glaucoma	83
8.2.2 Temperatura corneale e correlazione con la IOP	85
9. Risultati di intervento e discussioni	89
9.1 Riscontri topografici.....	89
9.2 Aumento pressorio	92
9.3 Riepitelizzazione corneale.....	93
10. Conclusioni.....	96
11. Fonti bibliografiche e sitografia	98
12. Ringraziamenti	100

1. Introduzione

La visione costituisce circa il 70 % delle percezioni che l'uomo riceve dal mondo esterno ed è garantita dagli occhi.

La luce proveniente dagli oggetti entra nell'occhio, attraversa una serie di lenti naturali che sono in sequenza cornea, cristallino e corpo vitreo, per raggiungere infine la retina, la quale trasmette le informazioni al cervello inviando impulsi elettrici attraverso il nervo ottico.

Il cervello sfrutta le informazioni visive per monitorare il comportamento e le reazioni dell'intero organismo.

La lente più potente dell'apparato visivo è la cornea, una membrana trasparente e anteriormente convessa che costituisce la porzione frontale della tonaca fibrosa del bulbo oculare.

Il cheratocono è una patologia degenerativa della cornea che può colpire uno o, nella maggior parte dei casi, entrambi gli occhi.

A causa di una struttura anormale delle fibre collagene che compongono lo stroma corneale, la cornea stessa si deforma progressivamente, assottigliandosi ed allungandosi verso l'esterno, a causa della sua ridotta robustezza sotto l'azione della pressione intraoculare.

Si manifesta quindi una curvatura corneale irregolare con una perdita di sfericità che si traduce in un tipico apice di forma conica.

L'incidenza media della malattia è di una persona su 2.000 e si ipotizza che sia causata da fattori genetici, ambientali o disfunzioni ormonali.

Un'innovativa metodica di trattamento di questa patologia è il cross-linking del collagene corneale che consiste nella fotopolimerizzazione delle fibre stromali per aumentarne la rigidità e la resistenza alla cheratectasia attraverso l'azione combinata dell'irraggiamento di luce ultravioletta di tipo A e di una sostanza fotosensibilizzante (Riboflavina – vitamina B2).

Il trattamento viene effettuato in asepsi ed in anestesia topica e ha una durata complessiva inferiore all'ora.

Tale tecnica chirurgica può essere ripetuta nell'eventualità di una successiva ripresa della patologia.

A partire da marzo 2018 è stato necessario per la Struttura di Oculistica dell'Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria dotarsi

dell'attrezzatura necessaria a questo tipo di intervento, il quale consente una terapia conservativa che migliora la stabilità biomeccanica del tessuto corneale e scongiura in molti casi il trapianto di cornea, alquanto più invasivo.

Di fondamentale importanza è stato il monitoraggio dei soggetti affetti da cheratocono grazie all'utilizzo della topografia corneale; dopo un attento confronto delle mappe topografiche di ciascun paziente, ricavate con visite cadenzate regolarmente, è stato possibile procedere con la selezione dei candidati, per i quali la patologia si è manifestata essere particolarmente evolutiva. Come si evince dalla Letteratura, la popolazione a maggiore rischio è rappresentata dai bambini e dai giovani adulti, mentre con l'avanzare dell'età, con alcune eccezioni, si verifica una stabilizzazione spontanea della struttura del collagene corneale e si riduce di conseguenza la necessità di effettuare l'intervento.

Il cross-linking può essere effettuato mediante disepitelizzazione (epi-off) oppure mediante imbibizione iontoforetica (i-epi-on).

La prima tecnica, oggetto di studi clinici molto importanti sia in Italia che all'estero, prevede una prima fase di rimozione dell'epitelio corneale, seguita da una fase di impregnazione della cornea mediante instillazione di gocce di collirio a base di vitamina B2 e successivamente una fase di irradiazione, che si attua esponendo il tessuto corneale ad un fascio laser di raggi UV-A a basso dosaggio; si ottiene un aumento dei ponti molecolari che conferiscono maggiore resistenza agli strati più interni della cornea, rendendola più rigida e meno soggetta al processo di sfiancamento, caratteristico del cheratocono.

Un'evoluzione di questa tecnica è il cross-linking transepiteliale mediante iontoforesi che prevede l'utilizzo di corrente elettrica a bassa intensità per aumentare la penetrazione della sostanza ionizzante all'interno del tessuto senza la rimozione dell'epitelio, in modo da ampliare le indicazioni del trattamento nel caso di cornee sottili e riducendo ulteriormente l'invasività della terapia.

In ambito oculistico gioca un ruolo importante la pressione intraoculare, la quale è stata attentamente rilevata durante il periodo di monitoraggio dei candidati e nei giorni di intervento. Un'ipertensione oculare infatti, se non trattata, può portare al glaucoma, una patologia che può condurre alla cecità a causa dei danni che provoca al nervo ottico.

Essendo noto dalla Letteratura che un aumento della pressione intraoculare può essere causato da un aumento della temperatura della superficie del bulbo oculare, il quale potrebbe essere indotto dall'irradiazione UV-A prevista dal trattamento di cross-linking, si può presumere che

ci possa essere una connessione tra il riscaldamento indotto e il manifestarsi di patologie secondarie quali il glaucoma.

2. Anatomia e fisiologia dell'apparato visivo

L'occhio, o bulbo oculare, è l'organo di senso principale dell'apparato visivo che ha il compito di ricavare informazioni dall'ambiente circostante attraverso la luce; si tratta di un organo estremamente delicato e complicato.

Esso raccoglie la luce proveniente dall'ambiente, ne regola l'intensità attraverso un diaframma, ovvero l'iride, la focalizza attraverso un sistema regolabile di lenti per formarne un'immagine sulla retina e la trasforma in una serie di segnali elettrici che, attraverso il nervo ottico, vengono inviati al cervello per l'elaborazione e l'interpretazione.



2.1 Generalità sulla struttura dell'occhio

2.1.1 Peso, forma e assi di riferimento

Il globo oculare è un organo pari e simmetrico, posizionato nella porzione anteriore della cavità orbitaria del cranio in un soffice cuscinetto costituito da tessuto connettivo lasso e da tessuto adiposo, muscoli, fasce, vasi sanguigni e linfatici, nervi e da una ghiandola; questo cuscinetto permette all'occhio di muoversi liberamente attorno al suo centro di rotazione.

Il peso dell'occhio varia tra i 7 e i 7.5 grammi.

La consistenza risulta maggiore nei viventi rispetto ai dati registrati dalle autopsie anatomiche a causa del contributo delle membrane che costituiscono la parete del globo oculare e della pressione intraoculare, corrispondente a circa 15 mmHg.

La forma del globo oculare ricalca quella di un ellissoide triassiale: l'asimmetria, che fa in modo che non corrisponda precisamente ad una sfera, deriva da una disuguaglianza dei tre diametri ortogonali che ne descrivono la grandezza.

Diametri tipici del globo oculare umano sono:

- Diametro trasverso: 23.5 mm
- Diametro verticale: 23 mm
- Diametro antero-posteriore: 25-26 mm

In realtà, considerando la superficie esterna del globo oculare, è possibile tracciare due diversi raggi di curvatura che ne determinano una struttura ancora più complessa:

- Anteriormente (circa il 7 % del globo oculare) c'è una zona con raggio di curvatura minore, definita "zona anteriore", trasparente e corrispondente alla cornea,
- Antero-posteriormente (circa il restante 93 % della superficie) c'è una zona con raggio di curvatura maggiore, definita "zona posteriore", opaca e corrispondente alla sclera.

È inoltre possibile distinguere:

- Polo anteriore, presente nella zona anteriore e corrispondente al centro della cornea,
- Polo posteriore, presente nella zona posteriore in una zona diametralmente opposta al polo anteriore.

La linea che unisce i due poli corrisponde al diametro antero-posteriore ed è definito asse anatomico.

Infine, avendo come riferimento l'asse dell'occhio, è possibile identificare:

- Un equatore che corrisponde alla massima circonferenza che il globo oculare assume; idealmente esso è equidistante dai due poli e pertanto si colloca verso i 12.5 - 13 mm del diametro antero-posteriore,
- Infiniti meridiani, ovvero circonferenze passanti per i due poli; se ne identificano due in particolare: quello verticale e quello orizzontale, perpendicolari tra loro.

2.1.2 Componenti del bulbo oculare

Il globo oculare umano (Figura 2.1) ha un diametro di circa 24 mm e la sua parete è formata da tre membrane facilmente distinguibili tra loro: la sclera con la cornea, l'uvea e la retina.

La parte più esterna è costituita da una membrana biancastra e resistente di tessuto connettivo, la sclera, la cui parte anteriore è trasparente ed è detta cornea; quest'ultima permette il passaggio della luce e partecipa alla messa a fuoco dell'immagine.

Internamente alla sclera si trova la coroide la cui parte anteriore forma l'iride, la quale conferisce la colorazione all'occhio.

L'iride è costituita da numerosi muscoli che regolano le dimensioni della pupilla, l'apertura che permette alla luce di entrare nella parte interna dell'occhio.

Dopo aver attraversato la pupilla, la luce attraversa un cristallino discoidale che è sostenuto da legamenti.

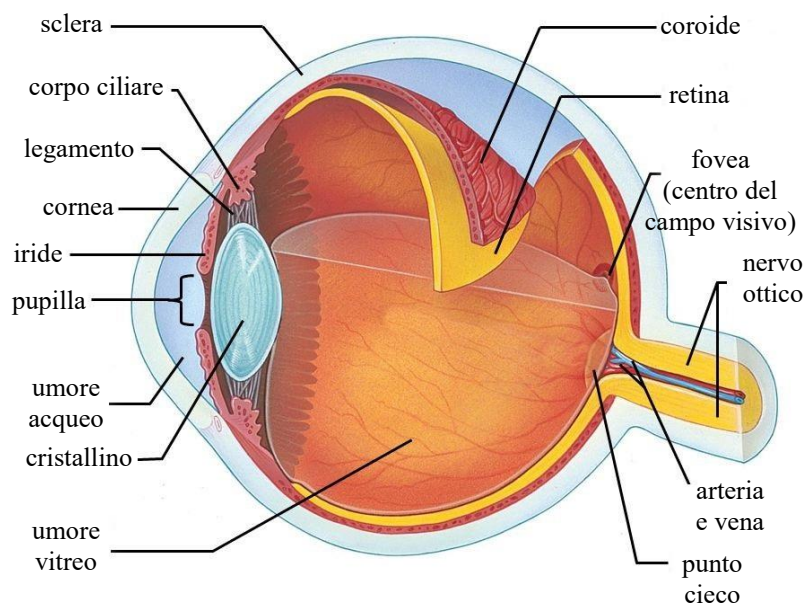


Figura 2.1 – Bulbo oculare

I fotorecettori della retina, particolarmente concentrati nella sua parte centrale detta fovea, trasducono l'energia luminosa in potenziali d'azione che, passando attraverso i neuroni sensoriali del nervo ottico, arrivano ai centri della visione nel cervello.

Dal momento che nel nervo ottico non ci sono fotorecettori, la sua regione che attraversa la parte posteriore dell'occhio è detta punto cieco ma, poiché gli occhi sono due e i rispettivi campi visivi si sovrappongono, le immagini che si ottengono non risultano interrotte.

All'interno del bulbo oculare ci sono due cavità: la più grande, dietro al cristallino, è riempita da una sostanza gelatinosa, l'umore vitreo, mentre la cavità più piccola, davanti al cristallino, contiene un liquido, l'umore acqueo.

Umore vitreo e umore acqueo determinano la forma del globo oculare.

Inoltre, l'umore acqueo, secreto dal corpo ciliare, circola nella cavità fornendo sostanze nutritive e ossigeno al cristallino, all'iride e alla cornea, e asportando le sostanze di rifiuto; rientra poi nel sangue attraverso minuscoli dotti posti vicino all'iride, l'ostruzione dei quali può causare un aumento della pressione oculare e l'insorgenza del glaucoma, patologia che provoca una compressione della retina e del nervo ottico e che potrebbe condurre alla cecità.

Una sottile membrana, la congiuntiva, contribuisce a mantenere sempre umidificato l'esterno dell'occhio; essa riveste la parte interna delle palpebre e si ripiega sopra la parte bianca dell'occhio, ma non sulla cornea.

Una ghiandola lacrimale posta sopra l'occhio secerne una soluzione salina diluita che, grazie al costante battito delle palpebre, si diffonde intorno al globo oculare in modo da ripulire e mantenere umidificata la superficie, per passare poi attraverso dotti che conducono alle cavità nasali. Il riempimento di queste ultime e la lacrimazione sono provocate da un eccesso di secrezione di questo fluido dovuto ad un'irritazione o ad un'intensa emozione.

Il cristallino focalizza la luce sulla retina deviando i raggi luminosi; la sua curvatura viene modificata dai muscoli ciliari, inseriti nella membrana corioidea, in modo da consentire la messa a fuoco. Maggiore è lo spessore del cristallino e più netta è la deviazione che subisce la luce.

2.1.3 Fotorecettori e percezione del colore

Nella retina umana sono presenti cellule fotorecetrici in gran numero: circa 125 milioni di bastoncelli e 6 milioni di coni.

I coni, maggiormente concentrati nella fovea, vengono stimolati dalla luce intensa e sono in grado di distinguere i colori, ma non sono efficienti nella visione notturna.

I bastoncelli, più concentrati nella parte periferica della retina, sono invece estremamente sensibili alla luce e ci consentono di vedere nella debole luce notturna, sebbene solo in tonalità di grigio.

Coni e bastoncelli hanno diversi strati di membrane discoidali che possiedono pigmenti visivi in grado di captare la luce.

I bastoncelli possiedono un pigmento chiamato rodopsina, che funziona in presenza di luce debole, mentre i coni contengono pigmenti visivi detti fotopsine, che assorbono la luce intensa e colorata.

L'occhio umano ha tre tipi di coni, ciascuno contenente un tipo diverso di fotopsina: i coni blu, i coni verdi e i coni rossi, così chiamati in base ai colori che i loro pigmenti visivi sono in grado di assorbire meglio (Figura 2.2).

Coni e bastoncelli hanno gli apici immersi nella parte posteriore della retina e la luce deve attraversare diversi strati trasparenti di neuroni prima di raggiungere i loro pigmenti.

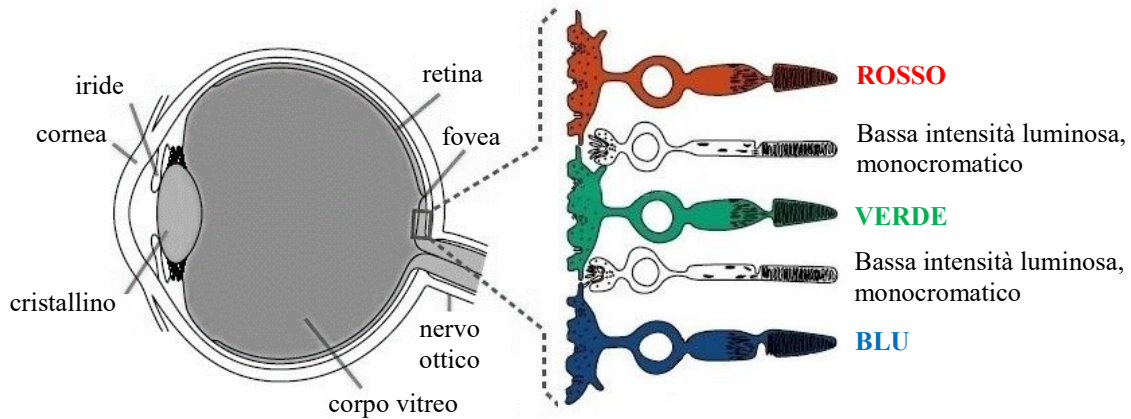


Figura 2.2 – Fotorecettori della retina

Come tutte le cellule recettrici, anche coni e bastoncelli trasducono gli stimoli.

Quando assorbono la luce, la rodopsina e la fotopsina subiscono una variazione chimica che attiva il processo di trasduzione, il quale altera la permeabilità della membrana plasmatica; i potenziali generatori risultanti innescano nella retina un complesso processo di integrazione.

L'informazione visiva trasportata dai coni e dai bastoncelli passa in direzione opposta, ossia dai fotorecettori attraverso la rete di neuroni.

Numerose sono le sinapsi tra fotorecettori e neuroni e tra i neuroni stessi. L'integrazione in questo labirinto di sinapsi aiuta a creare immagini più nitide e aumenta il contrasto tra le zone luminose e quelle scure.

Attraverso il nervo ottico, i potenziali d'azione trasportano l'informazione parzialmente integrata al cervello; le sensazioni e le percezioni tridimensionali di ciò che ci circonda sono il risultato di un'ulteriore integrazione che ha luogo in diverse aree della corteccia cerebrale.

In dettaglio, la percezione del colore avviene in tre fasi distinte:

1. Lo stimolo visivo arriva all'occhio mediante un gruppo di fotoni che raggiunge i fotorecettori della retina, dai quali viene assorbito.

Come risultato dell'assorbimento, i fotorecettori generano, in un processo definito trasduzione, segnali nervosi, che sono segnali elettrici in modulazione di ampiezza.

2. Avviene ancora a livello retinico e consiste nell'elaborazione e nella compressione dei segnali nervosi; termina con la creazione dei segnali opponenti, ovvero segnali elettrici in modulazione di frequenza, e la loro trasmissione al cervello lungo il nervo ottico.
3. Consiste nell'interpretazione dei segnali opponenti da parte del cervello e nella percezione del colore vera e propria.

Nella prima fase una sorgente luminosa emette un flusso di fotoni a diversa frequenza che può arrivare direttamente all'occhio, essere riflesso da un corpo che assorbe alcuni fotoni e ne riflette altri o essere trasmesso da un corpo trasparente che ne assorbe alcuni e ne trasmette altri. In tutti e tre i casi i fotoni che giungono all'occhio costituiscono lo stimolo di colore.

Ogni singolo fotone attraversa progressivamente cornea, umore acqueo, pupilla, cristallino, umore vitreo e raggiunge uno dei fotorecettori della retina dal quale può essere o non essere assorbito. La probabilità che un tipo di fotorecettore assorba un fotone dipende dal tipo di fotorecettore e dalla frequenza del fotone.

Come risultato dell'assorbimento ogni fotorecettore genera un segnale elettrico in modulazione di ampiezza, proporzionale al numero di fotoni assorbiti.

I segnali generati dai tre coni sono direttamente collegati alla sensazione di colore e sono detti segnali di tristimolo.

Nella seconda fase i segnali di tristimolo vengono elaborati e compressi. Questa elaborazione avviene nelle altre cellule della retina (cellule orizzontali, bipolari e gangliari) e termina con la generazione di altri segnali elettrici, questa volta modulati in frequenza; sono chiamati segnali opponenti e vengono trasmessi al cervello lungo il nervo ottico.

Infine i segnali elettrici opponenti raggiungono i cosiddetti corpi genicolati laterali che costituiscono una stazione intermedia per i segnali; da qui vengono proiettati in apposite aree della corteccia visiva, dove nasce effettivamente la percezione del colore.

Lo spettro elettromagnetico (spettro EM) è l'insieme di tutte le possibili frequenze delle radiazioni elettromagnetiche.

Pur essendo lo spettro continuo, è possibile una suddivisione puramente convenzionale ed indicativa in bande di frequenza.

L'occhio umano è in grado di captare esclusivamente la radiazione elettromagnetica con frequenze all'interno di una banda specifica, limitata tra il viola e il rosso, chiamata spettro

visibile. La lunghezza d'onda del visibile risulta compresa tra i 400 e gli 800 nm circa (Figura 2.3).

Radiazioni con frequenza inferiori al rosso (infrarosse) e superiori al viola (ultraviolette) non sono quindi percepibili dall'occhio umano.

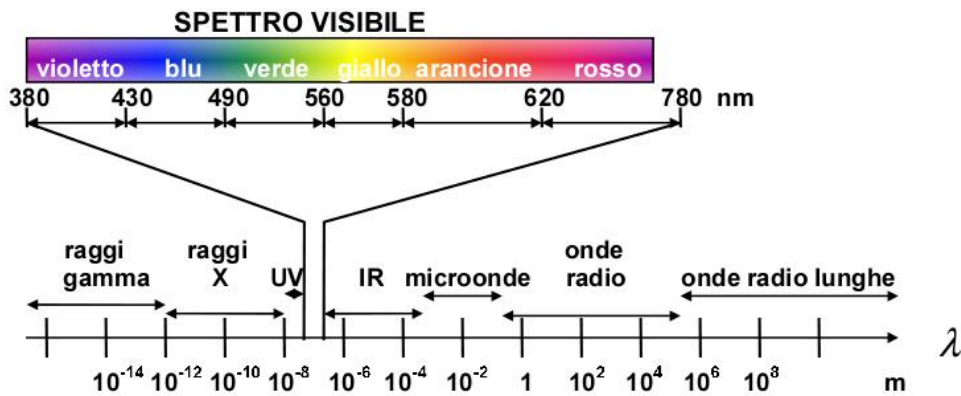


Figura 2.3 – Divisione in bande dello spettro EM

A ciascuna frequenza del visibile è associato un determinato colore.

In particolare, la diversità di colore dei corpi che non emettono luce propria, percepito poi dall'occhio umano, deriva dal fatto che un corpo assorbe tutte le frequenze o lunghezze d'onda dello spettro visibile, ma riemette o riflette una o più componenti o frequenze della luce bianca che, eventualmente mescolate tra loro, danno vita al colore percepito dall'occhio umano.

Nei due casi estremi un corpo appare bianco quando assorbe tutte le frequenze riemettendole a sua volta tutte, viceversa un corpo appare nero quando assorbe tutte le frequenze e non riemette alcuna; in tutti gli altri casi intermedi si avrà la percezione tipica di un altro colore (Figura 2.4).

Colore	Frequenza	Lunghezza l'onda
Violetto	668-789 THz	380-450 nm
Blu	631-668 THz	450-475 nm
Ciano	606-631 THz	476-495 nm
Verde	526-606 THz	495-570 nm
Giallo	508-526 THz	570-590 nm
Arancione	484-508 THz	590-620 nm
Rosso	400-484 THz	620-750 nm

Figura 2.4 – Colori dello spettro di luce visibile

2.2 Occhio esterno

L'occhio esterno, o tonaca esterna, è formato anteriormente dalla cornea e posteriormente dalla sclera, entrambe a carattere fibroso, separate da una zona di transizione detta limbo (Figura 2.5).

Il bulbo oculare è mantenuto nella sua sede da tessuto adiposo e dalla capsula di Tenone, di natura fibrosa.

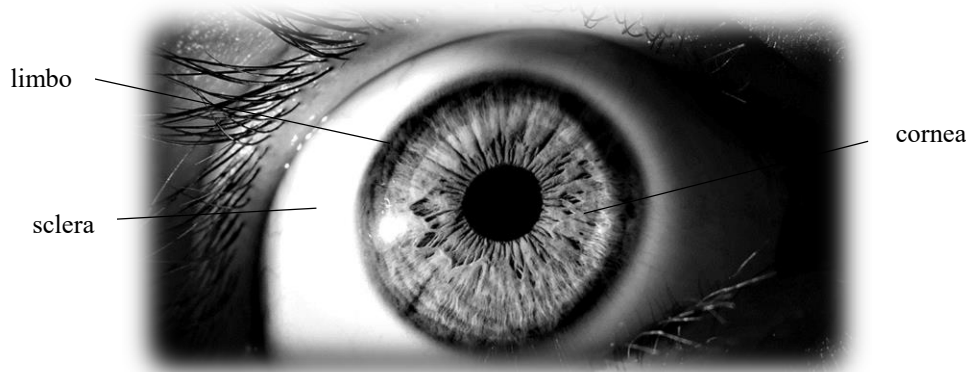


Figura 2.5 – Occhio esterno

Sclera

La membrana più esterna del bulbo oculare e visibile nel suo tratto anteriore è detta sclera; ha funzione strutturale e protettiva, mantiene la forma del bulbo oculare proteggendo al contempo le strutture in esso contenute e consente l'inserzione dei muscoli estrinseci che controllano il movimento degli occhi.

È una membrana fibrosa bianca, lucida ed opaca, formata da collagene e fibre elastiche, che costituisce il 93 % della superficie del bulbo oculare.

Presenta un diametro di 2.5 cm ed è spessa 1.3 mm posteriormente e circa 1 mm anteriormente, per ridurre notevolmente il suo spessore nella zona equatoriale e sotto ai muscoli estrinseci che si inseriscono su di essa, raggiungendo appena 0.3 mm.

La sclera è formata da due strati: quello esterno, definito episclera, è ricco di tessuto connettivo e vasi sanguigni, quello interno, la sclera propriamente detta, è formata da tessuto connettivo lasso.

La sua superficie interna presenta la disposizione di un pigmento pulvurulento di colore nero che impedisce ai raggi luminosi di penetrare all'interno dell'occhio mentre sulla superficie esterna possono individuarsi le inserzioni dei sei muscoli ruotatori del globo oculare e i quattro canalini di uscita delle vene vorticose.

Nella sua parte posteriore è rilevabile la struttura che permette la fuoriuscita dal globo oculare delle fibre del nervo ottico, la fuoriuscita della vena centrale e la penetrazione dell'arteria centrale della retina.

Limbo

Il limbo è definito anche giunzione sclerocorneale ed è fonte di un pool di cellule staminali che si differenziano poi nelle cellule della cornea.

Esso è largo circa 1.5 - 2 mm e presenta sulla sua superficie esterna una depressione, chiamata solco sclerale esterno, che rappresenta il limite di transizione tra la sclera, lievemente ricurva, e la cornea, maggiormente convessa.

Qui l'epitelio corneale si fonde con quello della congiuntiva e da 5 - 6 strati di cellule passa a 10 - 12.

Il limbo si distingue dalla cornea in quanto la disposizione delle fibre collagene dello stroma diventa irregolare e continua nello stroma viscerale, i vasi provenienti dall'episclera vi terminano formando delle anse, la membrana limitante posteriore si fonde con il sistema trabecolare e l'endotelio corneale diventa l'endotelio che ricopre queste trabecole.

Cornea

Nella parte anteriore della sclera, si distingue un tratto della membrana esterna perfettamente trasparente, tanto da permettere la visione del tratto anteriore della seconda membrana che è posta dietro di essa. A questa parte trasparente di forma circolare e dal diametro di circa 12 mm viene dato il nome di cornea.

Essa è alquanto più curva della sclera ed ha la funzione di una vera e propria lente con un potere ottico di circa 40 diottrie, come verrà discusso in dettaglio nel Capitolo 3.

2.3 Occhio interno

Al di sotto della membrana più esterna, si trovano le altre due membrane dell'occhio, uvea e retina, e una serie di strutture annesse (Figura 2.6).

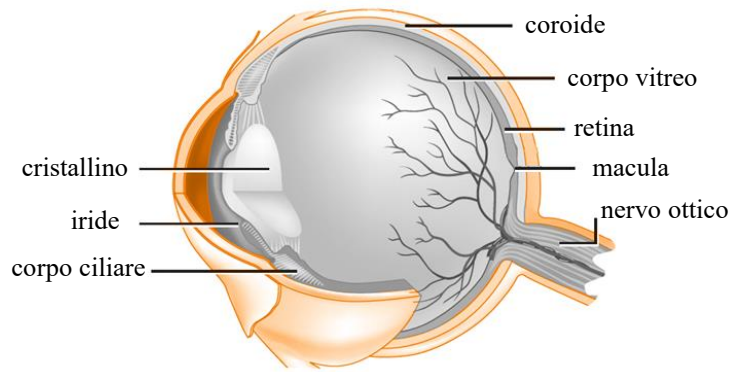


Figura 2.6 – Occhio interno

Iride

Il tratto più anteriore dell'uvea, quello visibile attraverso la cornea, e che fornisce la colorazione all'occhio, ha l'aspetto di una tenda circolare convessa che presenta un foro centrale, la pupilla. A questo tratto si dà il nome di iride.

La colorazione dell'iride dipende da diversi fattori: lo stroma irideo in condizioni normali presenta un pigmento del tipo della melanina, il quale conferisce all'iride un colore più o meno bruno a seconda della sua quantità.

L'iride è collocata posteriormente alla cornea e anteriormente al cristallino e divide l'occhio nella camera anteriore, tra essa e la cornea, e in quella posteriore, tra essa e il cristallino; è inoltre a contatto con l'umore acqueo che riempie entrambe le camere.

La sua funzione è quella di un vero e proprio diaframma che allarga o restringe la pupilla in funzione dell'intensità della luce ambientale in modo da consentirne o meno il passaggio; grazie ai suoi strati posteriori pigmentati, il passaggio è possibile unicamente in corrispondenza della pupilla. Tale azione è possibile per l'esistenza nel suo spessore di due muscoli: un muscolo sfintere costrittore della pupilla ed un muscolo di fibre radiali dilatatore dell'iride.

Convenzionalmente viene divisa in due porzioni circolari: la parte ciliare, esterna e confinante con il corpo ciliare, e la parte pupillare, in corrispondenza della pupilla.

In entrambe si possono distinguere delle depressioni, spesso più pigmentate del resto, dette cripte dell'iride, che sono maggiormente evidenti nella zona pupillare.

Le due regioni sono unite da una sottile striscia detta colletto dell'iride mentre il margine pupillare presenta un'estroflessione dell'epitelio pigmentato posteriore denominata colletto pupillare.

L'iride è composta da almeno cinque strati di cellule ed è ricca di vasi sanguigni e nervi.

Corpo ciliare

Il secondo tratto dell'uvea prende il nome di corpo ciliare, esso viene a trovarsi addossato alla sclera nello spazio a forma di corona circolare compresa tra il limbo e una circonferenza distante 5 o 6 mm da quest'ultimo.

Il corpo ciliare è la parte più spessa dell'intera membrana uveale, tale spessore deriva dal fatto che in esso è contenuto il muscolo ciliare, sotto la cui azione è permesso al cristallino di modificare la propria curvatura, in modo che il suo potere ottico diventi più o meno forte a seconda delle esigenze della visione, ovvero della distanza dell'oggetto che si guarda.

Il suo spessore, tuttavia, dipende anche dalla sua ricca vascolarizzazione che nelle sue terminazioni assume l'aspetto di veri e propri gomitoli di anse vascolari, sporgenti radialmente sulla superficie interna del corpo ciliare in modo da realizzare una corona di sporgenze radiali, la cosiddetta corona ciliare.

A tali gomitoli vascolari si deve in parte la produzione dell'umore acqueo attraverso un fenomeno di filtrazione.

L'umore acqueo non è solo un ultra filtrato del plasma sanguigno, ma è anche un prodotto di secrezione da parte di uno strato di cellule epiteliali contenute nel corpo ciliare e che forma la sua superficie interna.

Coroide

Il tratto più posteriore dell'uvea prende il nome di coroide e comincia dalla parte posteriore del corpo ciliare.

Adempie ad una funzione di schermo perché, con il suo pigmento e il suo sangue, impedisce ai raggi luminosi di penetrare all'interno dell'occhio, se non attraverso la pupilla.

Ha anche la funzione di nutrire le cellule degli strati esterni della retina, soprattutto quello dei fotorecettori.

Per adempiere a questa funzione, i vasi della coroide si sfioccano man mano che si affondano nello spessore in rami sempre più piccoli, fortemente anastomizzati tra loro, fino a formare un vero e proprio strato di capillari, a cui si dà il nome di membrana coriocardillare, sulla quale si poggia la retina.

Retina

La retina è la terza membrana oculare, spessa circa 100 micron.

È una membrana fotosensibile costituita da fotorecettori che costituisce la lamina sensibile sulla quale si crea l'immagine capovolta del mondo esterno dopo essere passata attraverso le due lenti del sistema visivo, cornea e cristallino.

La sua struttura istologica è complessa e vi si possono distinguere tre strati di cellule nervose differenziate, le quali sono, partendo dall'esterno verso l'interno, le due tipologie di fotorecettori, le cellule bipolari e quelle ganglionari.

I tre strati di cellule nervose poggiano a loro volta su uno strato di cellule epiteliali pigmentate. Topograficamente nella retina si distingue una zona centrale di colorito più scuro, la macula, che al centro presenta una piccola depressione, la fovea, la quale è l'area per eccellenza della visione distinta.

Cristallino

Il cristallino è una lente trasparente e biconvessa situata immediatamente dietro la pupilla con la funzione di mettere a fuoco l'immagine.

Il suo raggio di curvatura varia durante il processo di accomodazione e la sua forma esterna varia leggermente da soggetto a soggetto e in rapporto all'età.

Il suo diametro è di circa 10 mm e il suo spessore è approssimativamente di 3.7 - 4 mm, aumentando durante l'accomodazione fino a 4.5 mm.

La sua superficie posteriore è più convessa di quella anteriore, essendo i rispettivi raggi di curvatura di 6.5 e 10 mm.

Il suo peso è di 0.2 g e il suo colore, trasparente alla nascita, tende ad opacizzarsi e a deviare verso il giallo con il passare degli anni.

È una struttura a tre strati priva di vascolarizzazione ed innervazione e questo le permette di rimanere otticamente perfetta.

La sua curvatura è controllata dai muscoli ciliari; quando l'occhio mette a fuoco un oggetto molto vicino, i muscoli si contraggono consentendo ai legamenti che tengono sospeso il cristallino di distendersi e portando il cristallino stesso a diventare più spesso e sferico.

Questo cambiamento è definito accomodamento.

Viceversa, quando l'occhio mette a fuoco un oggetto distante, i muscoli si rilassano mettendo in tensione i legamenti sospensori ed appiattendolo il cristallino.

Corpo vitreo

Il corpo vitreo costituisce i 4/5 del volume totale del bulbo oculare ed è costituito al 99 % da acqua. È distinguibile una cortecchia più esterna spessa 0.1 - 0.3 mm di consistenza gelatinosa che presenta fibre collagene con un particolare tipo di cellule che producono acido ialuronico e una parte interna quasi liquida e ricca di quest'ultimo.

Il corpo vitreo consente, insieme alla sclera, la conservazione della forma del bulbo oculare fornendole elasticità, ammortizzando gli urti e permettendo il passaggio della luce.

2.4 Difetti visivi

La lunghezza è uno dei tre elementi fondamentali del sistema ottico dell'occhio, assieme al potere diottrico e all'indice di rifrazione dei mezzi che lo costituiscono (Capitolo 3), e varia tra i 23.5 e i 24.5 mm.

La distanza tra la superficie anteriore della cornea e il cristallino è di circa 3.5 mm e quella tra la superficie posteriore del cristallino e la retina è di circa 17 mm.

Sulla superficie posteriore del cristallino si individua il punto nodale che rappresenta quel punto attraverso il quale i raggi luminosi, passandovi, non subiscono alcuna deviazione.

In un occhio emmetrope (normale) i raggi provenienti da una distanza praticamente infinita andranno a fuoco sulla retina in condizioni di riposo accomodativo; quando invece l'immagine non si formerà sulla superficie retinica l'occhio verrà definito ametropo.

Tre dei più comuni difetti visivi sono la miopia, l'ipermetropia e l'astigmatismo; tutti e tre le debolezze sono causate da un problema di messa a fuoco delle immagini e possono essere facilmente corrette per mezzo di lenti ottiche (Figura 2.7).

Miopia

Nel caso della miopia non si riescono a mettere a fuoco correttamente gli oggetti lontani, mentre rimane chiara la visione di quelli vicini.

Il punto remoto, ovvero il punto più lontano che può essere messo a fuoco senza l'intervento dell'accomodazione, invece di essere all'infinito, è posto ad una distanza finita.

La causa più frequente responsabile della miopia è una lunghezza del bulbo oculare maggiore del normale, ma potrebbe essere causata anche da una curvatura della superficie corneale o di quella anteriore del cristallino superiori alla norma, la presenza di una camera anteriore più

bassa del normale e quindi un cristallino troppo vicino alla cornea oppure un indice di rifrazione del nucleo del cristallino superiore alla normalità.

Il cristallino non può appiattirsi abbastanza per compensare questo difetto anatomico e gli oggetti lontani non vengono messi a fuoco sulla retina, bensì davanti ad essa.

La correzione avviene mediante lenti divergenti concave (più sottili al centro rispetto ai lati) che fanno divergere leggermente i raggi luminosi provenienti dagli oggetti lontani prima che questi giungano all'occhio in modo tale che il punto focale generato dal cristallino risulti esattamente sulla retina. Altre soluzioni consistono in piccoli interventi chirurgici che operano minuscole fessure nel tessuto corneale oppure la chirurgia laser che ne asporta una parte; entrambe le tecniche rimodellano la cornea riducendo la curvatura dei raggi luminosi in entrata nell'occhio.

Ipermetropia

Il difetto visivo opposto alla miopia è definito ipermetropia ed è caratterizzato da un globo oculare più corto del normale nel quale la focalizzazione dell'immagine avviene oltre la retina. Ne consegue una perfetta visione degli oggetti lontani ma non si riescono a mettere a fuoco quelli vicini.

Le cause che portano al presentarsi del difetto possono essere la presenza di un occhio con diametro antero-posteriore, curvatura corneale o curvatura delle superfici del cristallino inferiori alla norma o un indice di rifrazione della corteccia del cristallino aumentato che tende a diventare simile a quello del nucleo (il suo potere refrattivo complessivo diminuisce), il cristallino è troppo distante dalla cornea oppure è del tutto assente (afachia).

Il deficit si compensa con lenti convergenti convesse (più spesse al centro rispetto ai lati) facendo convergere i raggi luminosi provenienti dagli oggetti vicini prima che arrivino all'occhio.

Astigmatismo

In presenza di astigmatismo i raggi luminosi non convergono in modo uniforme e non sono messi a fuoco in un solo punto della retina per cui si presenta una visione sfocata dovuta ad una curvatura non regolare della cornea o del cristallino.

Si distingue un astigmatismo regolare, in cui c'è differenza di curvatura tra un meridiano e l'altro ma lungo lo stesso meridiano la curvatura è sempre uguale, e uno irregolare in cui c'è differenza di curvatura fra i diversi punti dello stesso meridiano.

Le cause del difetto sono amputabili a cornea e cristallino.

Quello corneale è dato generalmente dalla deformazione della faccia anteriore della cornea, che non presenta lo stesso potere refrattivo in tutti i meridiani, oppure dalla superficie posteriore, ma in minore entità; alla stessa stregua, di importanza minore, è quello del cristallino.

La correzione del difetto avviene con l'utilizzo di lenti asimmetriche (cilindriche) in modo da compensare l'asimmetria dell'occhio.

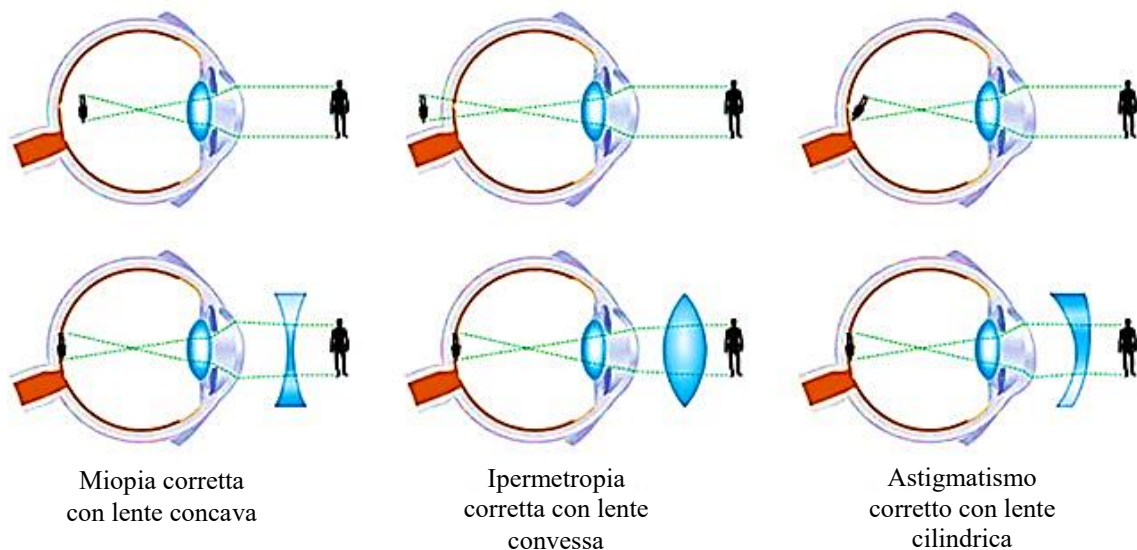


Figura 2.7 – Difetti visivi e lenti correttive

Presbiopia

La capacità accomodativa dell'occhio umano diminuisce col passare degli anni: il cristallino diventa più rigido, riuscendo sempre meno a variare la curvatura delle sue superfici e, quindi, il suo valore diottrico.

Il risultato è un progressivo allontanamento del punto prossimo e l'inizio della presbiopia, che avviene intorno ai 45 anni.

Questo deficit visivo si manifesta con l'incapacità di riconoscere i dettagli degli oggetti quando essi vengono avvicinati agli occhi e di doverli allontanare per riuscire ad averne una visione più nitida.

La correzione avviene grazie all'utilizzo di lenti convergenti.

3. La cornea

La cornea costituisce circa il 7 % dell'occhio esterno e, dal momento che è la parte dell'occhio con il maggiore potere diottrico, rappresenta la lente più potente dell'apparato visivo.

Si tratta di una membrana trasparente situata nella parte anteriore della tunica fibrosa dell'occhio che forma, insieme al cristallino, il diottero oculare.

È coperta anteriormente dal film lacrimale mentre continua posteriormente nella sclera attraverso la giunzione sclerocorneale, la quale forma il limbo.

La cornea differisce dalla sclera oltre che per la sua trasparenza, che consente il passaggio della luce, anche per il raggio di curvatura che, essendo minore, fa in modo che sporga leggermente dal bulbo oculare (Figura 3.1).

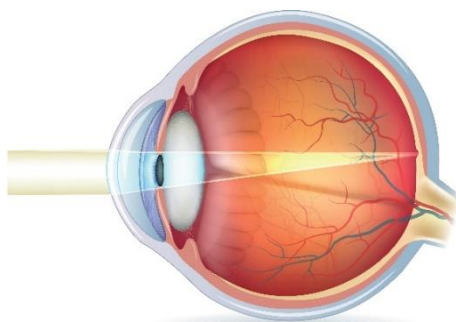


Figura 3.1 – La trasparenza della cornea consente il passaggio della luce

Generalmente ha uno spessore al centro di poco superiore al mezzo millimetro (0.52 - 0.54 mm) per inspessirsi alle estremità (0.67 mm).

Vista anteriormente, ha una forma leggermente ellittica con il diametro maggiore orizzontale lungo 11.75 mm mentre il diametro minore risulta essere di 10.60 mm; se esaminata dall'interno ha invece una forma circolare con un diametro medio di 11.50 mm.

La cornea ha tre importanti funzioni:

- Protezione e sostegno delle strutture oculari da parte di abrasioni e agenti patogeni,
- Filtrazione di alcune lunghezze d'onda consentendo il passaggio dei raggi luminosi attraverso il tessuto senza che essi vengano assorbiti o riflessi sulla sua superficie,
- Responsabile del 65 - 70 % della capacità dell'occhio di far convogliare i raggi luminosi sulla retina in modo che l'immagine percepita risulti nitida.

3.1 Struttura anatomica

Da un punto di vista anatomico-istologico la cornea può essere divisa in cinque strati (Figura 3.2): epitelio, membrana di Bowman (membrana elastica anteriore), stroma, membrana di Descemet (membrana elastica posteriore) ed endotelio.

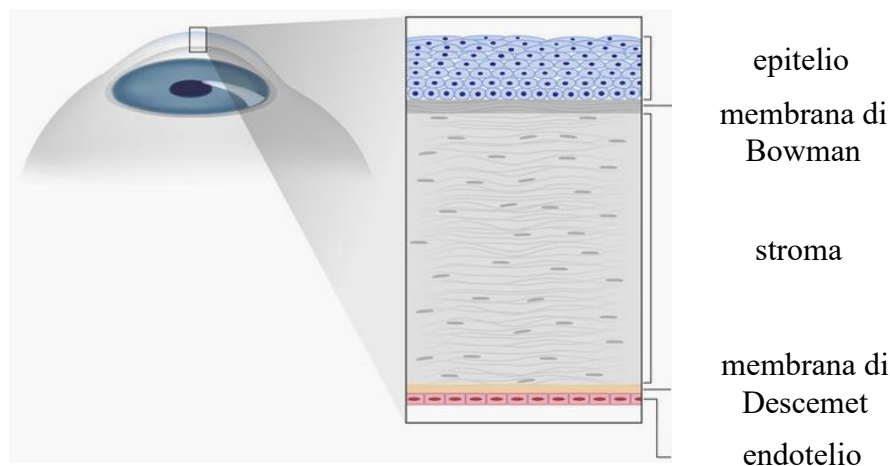


Figura 3.2 – Suddivisione della cornea nei cinque strati

Considerando anche la funzionalità delle varie parti, può essere divisa in soli tre strati: epitelio e zona giunzionale, stroma corneale ed endotelio e membrana di Descemet.

Epitelio e zona giunzionale

L'epitelio è composto da cinque o sei strati di cellule che hanno uno spessore complessivo di circa 50 micron (il 10 % dell'intero spessore corneale).

Morfologicamente si possono distinguere uno strato di cellule basali di forma poliedrica, importanti per la continua rigenerazione cellulare e per la loro attività mitotica in caso di lesioni corneali, una zona intermedia, formata da due o tre strati di cellule poligonali particolarmente adese le une alle altre, e due strati di cellule superficiali piatte che contengono nel citoplasma pochi organelli, ma sono ricche di filamenti intermedi e di glicogeno.

L'epitelio corneale è estremamente sensibile, contiene numerose terminazioni nervose libere ed è caratterizzato da una notevole capacità di riparazione delle ferite; protegge inoltre la superficie oculare dall'abrasione meccanica e forma una barriera permeabile.

La zona giunzionale è composta dalla membrana basale epiteliale e dalla membrana di Bowman.

La membrana basale dell'epitelio è formata da due strati: una lamina lucida spessa 23 nm e una lamina densa spessa 48 nm.

Sottili filamenti di ancoraggio legano le cellule basali epiteliali, attraverso la lamina lucida, a quella densa. Quest'ultima è collegata attraverso il collagene della membrana di Bowman al sottostante tessuto connettivo.

La superficie anteriore della membrana di Bowman è rivolta verso la membrana basale dell'epitelio e si presenta liscia e levigata, mentre la porzione posteriore continua e si fonde con lo stroma sottostante. Il suo spessore varia da 8 a 14 micron in quanto in periferia diventa più sottile e meno densa.

Questa membrana è composta da fibrille di natura collagenica disposte casualmente, con diametro inferiore e meno strettamente unite rispetto a quelle stromali; inoltre sono acellularizzate e quindi, non avendo possibilità di rigenerazione, un'abrasione corneale a questo livello determinerebbe una cicatrice permanente che potrebbe danneggiare il processo visivo (leucoma).

Stroma corneale

Lo stroma corneale (o sostanza propria o parenchima corneale) ha uno spessore di circa 500 micron e costituisce dal 74 al 90 % dell'intera cornea.

È formato da circa 200 lamelle collagene parallele tra loro, spesse 2 micron e larghe da poche decine a qualche centinaio di micron.

Le fibrille, che misurano dai 32 ai 36 nm, di due lamelle contigue formano tra loro un angolo ottuso e tra una lamella e l'altra sono presenti dei caratteristici fibroblasti dalla forma dendritica, i cheratociti, che occupano circa il 2.5 % dello spessore stromale e formano una sorta di rete a maglie larghe tra uno strato lamellare e quello successivo.

Tra le fibrille si trova inoltre una sostanza di nutrimento composta da glicosaminoglicani e glicoproteine.

Gli strati lamellari permettono il passaggio della luce perché le loro fibrille sono più piccole della lunghezza d'onda della radiazione elettromagnetica che le attraversa; inoltre, essendo precisamente distanziate tra loro, la dispersione è ridotta al minimo in quanto determinano interferenza distruttiva in tutte le regioni.

La porzione più superficiale di stroma contiene lamelle disposte meno ordinatamente rispetto alla porzione più profonda.

Endotelio e membrana di Descemet

L'endotelio corneale è la parte più profonda della cornea e consiste in un singolo strato continuo di cellule piatte e cuboidi, con nuclei allungati orizzontalmente.

La sua superficie interna appare come un mosaico uniforme di cellule poligonali, di diametro di circa 20 nm, strettamente legate e i cui bordi cellulari si sormontano tra loro dandone un aspetto rugoso; inoltre, essendo ricche di mitocondri, risultano cellule ad alta attività metabolica.

Verso la periferia corneale le cellule endoteliali diventano progressivamente più irregolari ed hanno più cilia, prendendo l'aspetto delle cellule trabecolari.

Il compito dell'endotelio è essenzialmente quello di fungere da filtro posteriore per gli strati superiori della cornea ed è inoltre il principale responsabile della sua idratazione.

La membrana di Descemet è una membrana simile a quella di Bowman, anch'essa acellulare in quanto composta unicamente da fibre collagene che le conferiscono elasticità, e con funzione strutturale.

È una struttura di transizione tra lo stroma, di cui risulta essere un condensamento, e l'endotelio, del quale funge da base di appoggio.

Ha uno spessore compreso tra gli 8 e i 14 micron ed è composta da fibre collagene non orientate che tendono ad inspessirsi con l'avanzare dell'età.

Strato di Dua

Di recente scoperta è un ulteriore strato: lo strato di Dua.

È localizzato nella parte posteriore della cornea, tra lo stroma e la membrana di Descemet, ed è spesso circa 15 micron. Esso può essere messo in evidenza solo con microscopia elettronica dopo aver insufflato aria nello spessore corneale.

Nonostante sia particolarmente sottile, si tratta di uno strato molto forte ed impermeabile all'aria, resistente a tal punto da sopportare una pressione di 200 kPa.

Vascolarizzazione ed innervazione

La cornea è un tessuto avascolarizzato la cui superficie anteriore riceve nutrimento dalle anse vascolari del limbo mentre la parte interna dell'endotelio corneale, grazie alla sua elevata permeabilità, riceve nutrimento dall'umor acqueo contenuto nella camera anteriore.

È inoltre innervata da piccoli rami mielinizzati del nervo oftalmico che in parte formano un plesso profondo sopra l'endotelio, in parte attraversano l'endotelio corneale stesso e si proiettano perpendicolarmente nello stroma per poi formare un plesso sotto-epiteliale.

Un ultimo plesso sotto-basale è costituito da piccoli nervi che attraversano la membrana limitante anteriore e si proiettano come terminazioni nervose libere tra le cellule epiteliali.

A partire dall'entrata nello stroma, le sottili terminazioni nervose diventano amieliniche.

I nervi della cornea sono responsabili dei riflessi della lacrimazione e dell'ammiccamento, ovvero della chiusura rapida e momentanea delle palpebre come riflesso di difesa a varie tipologie di stimoli o per la detersione della porzione congiuntivale del globo oculare.

3.2 Fisiologia

Le caratteristiche fisiologiche peculiari della cornea sono essenzialmente quattro: il metabolismo e il turnover cellulare, la trasparenza, la permeabilità e la rifrazione.

Metabolismo e turnover cellulare

In qualità di tessuto avascolarizzato, al nutrimento della cornea non contribuisce unicamente il letto vascolare pericorneale, ma anche il film lacrimale e l'umore acqueo.

L'epitelio attinge ossigeno dal film lacrimale, quando l'occhio è aperto e l'ossigeno atmosferico può sciogliersi nella lacrima, e dai vasi congiuntivali, quando l'occhio è chiuso.

I più importanti substrati per la produzione di energia sono rappresentati dal glucosio e dal glicogeno in quanto l'epitelio corneale mostra un'elevata capacità di attingere dalle scorte di glicogeno come pronta fonte di glucosio libero.

Lo stroma corneale riceve nutrimento dai vasi sanguigni pericorneali mentre l'eliminazione delle sostanze catabolizzate avviene attraverso un meccanismo di smaltimento principalmente diretto dallo stroma verso l'umore acqueo, essendo questo ipertonico rispetto ai liquidi interstiziali stromali. L'umore acqueo porta a sua volta nutrimento allo stroma sotto forma di glucosio ed amminoacidi attraverso le cellule endoteliali: la quantità di glucosio che la cornea riceve dall'umor acqueo corrisponde a circa il 90 % di tutto il suo quantitativo corneale, contro al 10 % di derivazione limbare.

Infine, a livello endoteliale, il glucosio viene metabolizzato per ricavare energia (ATP) necessaria alle pompe presenti sulle membrane cellulari.

La proliferazione cellulare epiteliale è garantita dalle cellule staminali che si trovano nello strato basale dell'epitelio limbare e sono in grado di riprodursi e di generare cellule di transizione.

In condizioni normali hanno un lento ciclo cellulare ed un basso indice mitotico, ma, quando vengono attivate a causa di una richiesta di rigenerazione cellulare, moltiplicano la loro capacità mitotica e producono cellule di transizione che hanno elevata attività rigenerativa.

Intervengono in questo processo alcuni fattori derivanti dal siero quali l'acido retinoico (vitamina A) ed alcuni ormoni e citochine.

Analogamente, anche il metabolismo e il turnover dei cheratociti viene regolato dalle cellule epiteliali ed endoteliali per mezzo di citochine.

L'endotelio ha invece una capacità mitotica limitatissima e il processo di divisione cellulare viene controllato da meccanismi molto efficaci, seppur ancora sconosciuti.

Trasparenza

La trasparenza della cornea permette ai raggi luminosi di passare attraverso il tessuto senza essere assorbiti o rifratti.

Più precisamente, il tessuto corneale è trasparente alla luce con lunghezza d'onda compresa tra 300 e 2500 nm: circa l'88.5 % della luce passa quindi attraverso il tessuto, mentre il resto viene riflesso.

La sua trasparenza è determinata da aspetti fisici, chimici e biologici.

Una cornea normale contiene circa il 78 % di acqua, il 16 % di proteine, il 4 % di glicosaminoglicani e il 2 % tra lipidi, acidi nucleici e sali.

I vari costituenti, ciascuno con un preciso indice di assorbimento, hanno un elevato grado di dispersione all'interno del tessuto e formano una rete molecolare all'interno dell'acqua nella quale le diverse molecole sono in perfetta connessione le une con le altre creando, dal punto di vista ottico, una condizione di totale omogeneità.

Le condizioni fisiche che determinano la trasparenza corneale dipendono quindi da una particolare e stretta organizzazione molecolare dei costituenti chimici ed istologici e dall'essenziale contenuto di acqua.

Lo stroma corneale contiene meno acqua di quello che le sue condizioni di pressione oncologica richiederebbero; questo 20 % di saturazione è mantenuto grazie alla funzionalità della pompa endoteliale che rimuove continuamente acqua dallo stroma.

Questo aspetto è essenziale in quanto un eventuale aumento del contenuto di acqua a livello stromale è una delle cause di deterioramento della trasparenza del tessuto.

I glicosaminoglicani intervengono nell'organizzazione strutturale delle proteine collagene e in alcune proprietà fisico-chimiche delle fibre. I diversi tipi di collagene differiscono lievemente per la composizione amminoacidica, mentre significative sono le variazioni di quantità e qualità di glicosaminoglicani.

Anche le cicatrici corneali, aree di distrofia contenenti diverse quantità di costituenti rispetto alla normale struttura corneale, conducono a situazioni di perdita di trasparenza.

Dal momento che la cornea è composta da tessuti viventi, la sua trasparenza dipende dal metabolismo dell'epitelio, del tessuto connettivo stromale e dell'endotelio, così come dalla funzionalità del tessuto vascolare e di quello linfatico pericorneale.

Fattori esogeni ed endogeni che ne alterano le normali funzioni possono di conseguenza modificare la normale trasparenza.

L'epitelio aiuta a mantenerne la trasparenza in due modi: la presenza del muco sulla superficie della membrana cellulare esterna è essenziale per la stabilità del film lacrimale e il suo strato esterno lipidico ne ritarda l'evaporazione che avrebbe effetti deleteri sull'integrità dell'epitelio; la presenza di giunzioni strette tra le cellule dello strato più esterno, insieme al film lacrimale, isolano i meccanismi regolatori del volume corneale dalle variazioni di condizioni ambientali quali umidità e presenza di sostanze tossiche e infettive.

Inoltre l'epitelio ha la capacità di trasportare attivamente sali dallo stroma al film lacrimale con un meccanismo 40 volte più attivo rispetto a quello endoteliale garantendo oltre la trasparenza anche la giusta osmolarità del film lacrimale stesso.

L'endotelio è responsabile dello stato di idratazione della cornea tramite le sue funzioni di barriera e pompa. La funzione di barriera è demandata alle giunzioni e ai ristretti spazi intercellulari che, sebbene non impediscano del tutto il passaggio di sostanze ed acqua dall'umore acqueo, ne diminuiscono di molto l'entità. Grazie alla funzione di pompa vengono invece trasportate attivamente sostanze nutritive insieme ad acqua che viene poi attivamente pompata fuori verso l'umore acqueo.

È proprio questo sistema di trasporto attivo di ioni e acqua che garantisce lo stato di deturgescenza dello stroma.

Permeabilità

Clinicamente risulta di fondamentale importanza che la cornea sia permeabile a diverse sostanze: questa peculiarità corneale sta alla base dell'efficacia dei farmaci che vengono

applicati topicamente sulla sua superficie per permetterne la penetrazione all'interno dell'occhio.

I fattori che influenzano questo processo sono la struttura e la natura dei diversi strati corneali, ma anche la composizione e la via di formulazione del farmaco.

Epitelio ed endotelio corneale, essendo ricchi di lipidi, sono più agevolmente attraversabili da composti non polari mentre lo stroma, essendo ricco di acqua, viene attraversato facilmente da composti polari.

La direzione della permeabilità a livello epiteliale è dall'esterno verso l'interno, lo stroma è permeabile in entrambe le direzioni; la permeabilità a livello endoteliale è invece molto selettiva dall'interno all'esterno ma più facilitata in senso contrario.

Le proprietà fisiche di un farmaco che modulano la possibilità di penetrazione sono la sua solubilità nei grassi o nell'acqua: i farmaci che si sciolgono in entrambi presentano il massimo della capacità di penetrazione della cornea.

Anche Ph, concentrazione e viscosità del farmaco influenzano inevitabilmente la quantità di farmaco che penetra i vari strati corneali e la durata della sua azione.

Meno importante risulta essere il peso molecolare dal momento che sostanze con peso inferiore a 500 g/mol possono facilmente diffondere attraverso le membrane cellulari e che quasi tutti i farmaci impiegati in oculistica, ad eccezione degli antibiotici, presentano un peso molecolare basso.

Potere refrattivo

La superficie corneale si comporta come una lente convergente di circa + 43 diottrie che risultano dalla sua superficie esterna, convessa, e da quella interna, concava.

Il sistema visivo umano è costituito infatti da tre diottri:

1. Il primo è dato dalla superficie anteriore della cornea, il cui potere convergente è di circa + 48 diottrie,
2. Il secondo è dato dalla sua superficie posteriore che ha un effetto divergente di circa - 5 diottrie,
3. Il terzo è dato dal cristallino, assimilabile ad una lente biconvessa, il cui potere, oltre che dalla curvatura delle sue superfici, è dato anche dalla sua struttura a strati concentrici a curvatura crescente andando dalla periferia verso il centro; il suo potere convergente è di circa + 19 diottrie a riposo e di circa + 33 in stato di massimo sforzo accomodativo.

Il modello più autorevole di occhio è stato sviluppato da Allvar Gullstrand (premio Nobel per la fisiologia e la medicina nel 1911) considerando la modalità di propagazione della luce all'interno dell'occhio, la curvatura di cornea e cristallino, la loro posizione e gli indici di rifrazione dei diversi mezzi ottici.

Gullstrand trovò che gli indici di rifrazione di film lacrimale, umor acqueo e umor vitreo sono uguali e praticamente identici all'indice di rifrazione dell'acqua (1.336) mentre quello della cornea risulta essere pari a 1.376 e quello medio del cristallino pari a 1.416 (Figura 3.3).

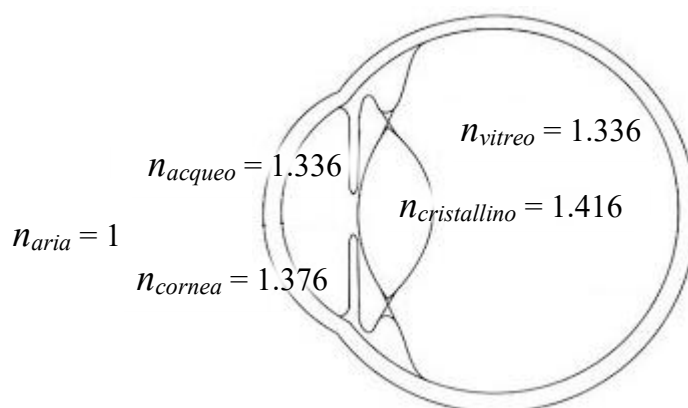


Figura 3.3 – Indici di rifrazione dei diversi mezzi ottici

Le potenze diottriche delle superfici vengono calcolate come $D = \frac{n-n'}{r}$ dove D è la misura in diottrie, n è l'indice di rifrazione del primo mezzo, n' l'indice di rifrazione del secondo mezzo e r è il raggio di curvatura.

Considerando i dettagli della cornea:

- $r_1 = + 7.7$ mm (raggio di curvatura della cornea anteriore)
- $r_2 = + 6.8$ mm (raggio di curvatura della cornea posteriore)
- $n_{cornea} = 1.376$ (indice di rifrazione)
- spessore = 0.5 mm

e, sapendo che $n_{acqueo} = 1.336$ e $n_{aria} = 1$, è possibile calcolare il potere dei due diottri come:

$$D1 = \frac{+ 376}{+ 7.7} = + 48.83 \text{ D (anteriore, convergenza)}$$

$$D2 = \frac{- 40}{+ 6.8} = - 5.88 \text{ D (posteriore, divergenza)}$$

ottenendo un potere totale di $+ 42.95$ D, nel caso in cui venga trascurato lo spessore (Figura 3.4).

Nel caso in cui invece venga considerato si ottiene un potere totale di $+ 43.05$ D.

È quindi la superficie anteriore della cornea che fornisce il maggior contributo (circa l'80 %) al potere diottrico oculare a causa dell'elevato salto del potere refrattivo tra aria e superficie

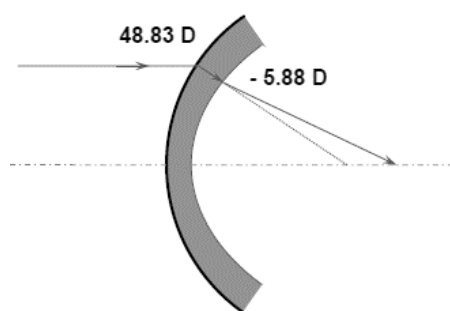


Figura 3.4 – Potere diottrico della cornea

corneale, la cui forma è di fondamentale importanza per la determinazione della qualità dell'immagine retinica.

La differenza degli indici di rifrazione di aria e cornea è 0.376 ed è maggiore di 9.5 volte rispetto alla differenza tra gli indici di cornea e umor acqueo (0.040).

I fattori che influenzano la rifrazione corneale sono tre: il film lacrimale, la morfogenesi della cornea e la pressione endoculare.

Il film lacrimale, oltre a lubrificare, nutrire e proteggere, rende la superficie corneale liscia, cosa essenziale sia per la trasparenza che per la rifrazione.

È infatti noto come alterazioni della lacrima, come occhio secco, eccessiva lacrimazione o variazioni dei costituenti lipidici, portino a disturbi anche importanti nella visione.

La morfologia e la curvatura della superficie anteriore determinano la rifrazione della cornea; sono infatti sufficienti piccole variazioni di forma per avere variazioni diottriche significative (variazioni di raggio di 0.04 mm determinano variazioni di potenza di 0.25 D).

La curvatura della superficie anteriore sembra dipendere dalle attività delle cellule epiteliali e dei cheratociti, che producono il collagene della membrana basale epiteliale e dello stroma. L'epitelio diventa più sottile dove ci sono protuberanze e più spesso dove ci sono difetti stromali sottostanti.

Fattori ormonali, citochine e segnali neurocrini geneticamente determinati regolano i rapporti esistenti tra cellula epiteliale e cheratocita con una produzione maggiore o minore di collagene e una sua diversa disposizione, determinando in tal modo un potere refrattivo minore o maggiore.

A causa di tagli e ablazioni laser eseguite nella chirurgia refrattiva, è pertanto fondamentale comprendere il processo di guarigione delle ferite e delle cicatrici per prevedere l'esito refrattivo di tali processi.

Anche la pressione endoculare gioca un ruolo importante nel potere refrattivo in quanto modula la curvatura corneale; per esempio, nel glaucoma, può verificarsi un allargamento della cornea con variazione del potere refrattivo giustificato, appunto, dall'aumento pressorio.

3.3 Patologie

Sono molte le patologie che colpiscono la cornea alterandone forma, spessore e trasparenza. Affezioni traumatiche, chimiche ed infettive sono le condizioni in grado di compromettere la funzione corneale.

Inoltre, la cornea può essere soggetta ad infiammazioni non infettive, ulcerazioni e alterazioni congenite della sua curvatura.

I principali sintomi comprendono lacrimazione, iperemia (flusso sanguigno aumentato), dolore continuato, fotofobia (sensibilità alla luce) e diminuzione della vista.

I più comuni disturbi corneali sono:

- Cheratocono: malattia degenerativa che provoca la progressiva distorsione della superficie corneale.

La cornea, che generalmente è rotonda, si assottiglia e protrude verso l'esterno assumendo una caratteristica forma 'a cono'.

A causa di questo sfiancamento, viene alterato il corretto passaggio della luce verso le strutture oculari interne e viene modificato il potere refrattivo della cornea stessa, provocando una perdita dell'acuità visiva (Figura 3.5).



Figura 3.5 – Occhio affetto da cheratocono

- Edema corneale: eccesso di sostanza acquosa all'interno della cornea.
- Ulcera corneale: grave lesione della cornea che deriva da un processo infettivo o da traumi meccanici, danni chimici, anomalie palpebrali, carenze nutrizionali o gravi reazioni allergiche.

Si tratta di una ferita aperta caratterizzata dall'interruzione dello strato superficiale della cornea che coinvolge lo stroma provocandone un'infiammazione.

Il trattamento deve essere tempestivo in modo da prevenire complicazioni e danni permanenti.

- Cheratite: processo infiammatorio della cornea causato da infezioni, agenti fisici o malattie sistemiche che si manifesta con un mini affossamenti dell'epitelio, opacità disseminate al suo interno, calo della vista, dolore e fotofobia (Figura 3.6).



Figura 3.6 – Occhio affetto da cheratite

- Abrasione corneale: lesione superficiale della cornea provocata dal contatto con polvere, sabbia, trucioli, particelle metalliche o altri materiali che possono graffiarla. Si verifica un aumento della lacrimazione, un arrossamento congiuntivale, fotofobia, offuscamento visivo e mal di testa.
- Distrofia corneale: insieme di malattie genetiche corneali non infiammatorie, caratterizzate dalla formazione di opacità, che provocano un deficit visivo variabile.
- Neovascolarizzazione corneale: invasione vascolare della cornea a causa dell'eccessiva crescita di vasi sanguigni a partire dal limbo, è un processo che può derivare dalla migrazione delle cellule epiteliali circostanti e da una condizione di ipossia. Questa crescita abnorme può condurre all'opacizzazione ed alla riduzione delle capacità visive (Figura 3.7).



Figura 3.7 – Occhio affetto da neovascolarizzazione corneale

4. Il cheratocono

Il termine cheratocono deriva dalle parole greche 'kerato' (cornea) e 'konos' (cono), è una patologia ectasica e non infiammatoria della superficie corneale caratterizzata da una distrofia a lenta evoluzione del tessuto che ne comporta un indebolimento strutturale; ha come conseguenza una progressiva deformazione della cornea e un suo incurvamento verso l'esterno, passando da essere lievemente asferica a sempre più conica (Figura 4.1).

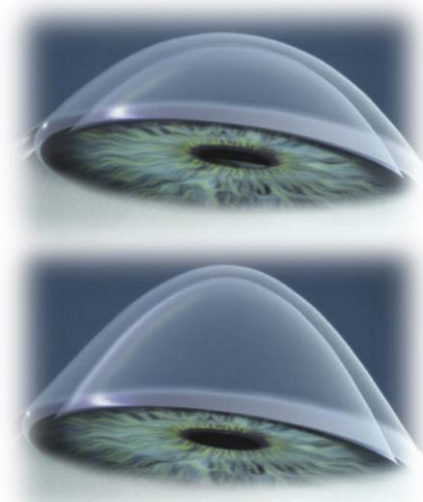


Figura 4.1 – Cornea normale (sopra) e affetta da ectasia corneale (sotto)

Essendo la cornea la componente refrattiva più potente del sistema diottrico oculare alla base della formazione dell'immagine percepita, una sua anomalia comporta inevitabilmente un grave deficit visivo. Nei soggetti cheratoconici, infatti, la deformazione della superficie corneale non permette alle immagini di essere focalizzate correttamente sulla retina causando astigmatismo irregolare e aberrazioni di alto ordine che si traducono in immagini sfocate e distorte e in un aumento della sensibilità nei confronti della luce. (Figura 4.2).

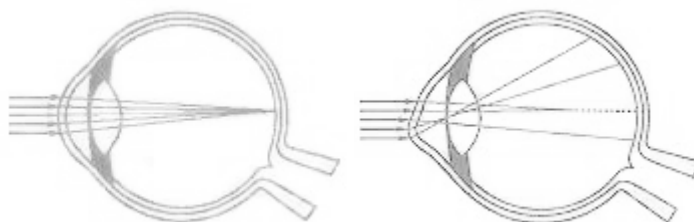


Figura 4.2 – Focalizzazione dell'immagine sulla retina in un occhio normale (sinistra) e in uno affetto da ectasia corneale (destra)

Generalmente si presenta come patologia isolata ma potrebbe associarsi ad altre malattie come patologie del tessuto connettivo, dermatite atopica, retinite pigmentosa, mongolismo o malattie della tiroide.

Nonostante l'eziologia del cheratocono rimanga ancora un argomento controverso e poco chiaro, le attuali evidenze sperimentali hanno portato ad ipotizzare che possa insorgere per una delle seguenti cause:

- Anomalia geneticamente trasmessa della cornea: circa il 10 % dei portatori di cheratocono ha una storia familiare di presenza della stessa anomalia oculare.
Il fatto che questa patologia sia presente spesso in più membri della stessa famiglia fa supporre ad un forte ruolo degli aspetti genetici.
- Trauma oculare continuato nel tempo: potrebbe essere un esempio il continuo sfregamento eccessivo degli occhi, come capita per le allergie, oppure l'uso di lenti a contatto per troppe ore consecutivamente o per troppi anni.

4.1 Sintomatologia e istopatologia

La curvatura irregolare che si viene a creare modifica il potere refrattivo della cornea, producendo di conseguenza distorsioni delle immagini ed una visione progressivamente confusa sia da vicino che da lontano.

Si possono distinguere diversi sintomi con il progredire della patologia:

- I. In una fase iniziale il paziente riferisce sintomi che possono considerarsi analoghi a quelli di una semplice miopia: compare una sfocatura della visione, specialmente guardando da lontano;
- II. Successivamente la qualità visiva peggiora e compare la percezione di una sbavatura delle immagini o di una distorsione delle stesse, soprattutto la notte, con aloni o immagini oblunghe e distorte dalle luci.
A volte si ha anche la percezione di immagini doppie, di una deformazione netta delle immagini rette ed è presente fotofobia.
Il calo quantitativo del visus, con l'avanzare della malattia, diviene progressivamente invalidante in quanto scarsamente migliorabile con occhiali e, negli stadi più avanzati, risulta essere difficilmente correggibile anche con lenti a contatto. Questo si traduce in un affaticamento visivo a tutte le distanze per il quale il paziente lamenta la necessità di socchiudere gli occhi alla ricerca continua di un fuoco migliore;
- III. Alla lunga inoltre si possono formare delle cicatrici che distorcono ulteriormente le immagini e in alcuni casi impediscono il passaggio della luce, causando un senso di abbagliamento estremamente fastidioso.

In relazione allo stadio evolutivo della malattia, ogni strato corneale può essere interessato dal processo patologico.

Le alterazioni più precoci riscontrabili nei soggetti affetti da cheratocono sono rappresentate da depositi elettrodensi nello strato di Bowman che interessano anche l'epitelio e lo stroma superficiale e che precedono la formazione di discontinuità focali nella zona centrale.

Con il progredire delle alterazioni, lo strato di Bowman è rimpiazzato da epitelio e da fibroblasti derivati da cheratociti stromali.

Nella patologia l'epitelio corneale presenta uno spessore ridotto mentre la membrana basale risulta più spessa della norma, con accumulo di particelle di ferritina all'interno e tra le cellule epiteliali basali. Tali accumuli producono il quadro biomicroscopico denominato anello di Fleischer (Figura 4.3); si tratta di un anello lineare molto scuro che circonda la base del cono e può assumere una colorazione variabile dal giallo-marrone al verde.



Figura 4.3 – Anello di Fleischer

Lo stroma è lo strato della cornea maggiormente interessato dalla patologia.

Recenti studi hanno ipotizzato che una distruzione delle componenti extracellulari dello stroma, un difetto nella loro sintesi o una combinazione di entrambi, potrebbero essere la causa della perdita di componenti strutturali e del progressivo assottigliamento corneale.

Tali ipotesi trovano riscontro in numerosi reperti istologici che documentano la diminuzione del numero di cheratociti, del numero di fibrille per lamella, dello spessore e della quantità di lamelle stromali e un anomalo assemblaggio delle fibrille collagene.

Come accennato, si suppone che l'aspetto genetico giochi un ruolo importante nell'insurrezione della patologia. Si è infatti ipotizzato che alcuni geni presenti sul cromosoma 18, attivandosi, altererebbero il regolare ricambio delle fibre collagene che vengono sottoposte dal nostro organismo ad un continuo rinnovo da parte dei cheratociti; questi ultimi ne consentono un'incessante e progressiva sostituzione in modo da garantirne la durata nel tempo e la trasparenza.

Secondo questa ipotesi, i cheratociti, nella seconda decade di vita, incomincerebbero a lavorare in modo anomalo.

All'interno di tali cellule, la patologia comporta una variazione del rapporto di produzione di alcuni enzimi attraverso l'aumento di altri enzimi specifici, tra cui le proteasi, e una contemporanea diminuzione dei loro inibitori; tale squilibrio tra produzione e degradazione

delle fibre collagene dello stroma corneale creerebbe una progressiva alterazione anatomico-funzionale da cui deriverebbe sia il sovvertimento della normale disposizione delle lamelle che costituiscono lo stroma, disposizione che gli conferisce il potere di condurre gli stimoli luminosi senza ostacoli (trasparenza), sia una ridotta resistenza meccanica della cornea stessa, che si tradurrebbe in un progressivo assottigliamento e, poiché l'occhio ha una pressione interna endoculare, questa, nel punto di minore resistenza, ne determina una protrusione verso l'esterno a forma di cono.

Queste considerazioni confermerebbero il ruolo eziologico dell'eccessiva degradazione del collagene stromale nell'insorgenza della patologia.

Altri studi hanno dimostrato che l'interleuchina 1 (IL-1) prodotta dall'epitelio corneale induce la morte in vitro dei cheratociti, ne inibisce la chemiotassi, ne regola l'espressione della metallo-proteinasi e dei fattori del complemento; inoltre i cheratociti dei soggetti affetti da cheratocono presentano un numero di recettori per IL-1 quattro volte superiori rispetto a quelli di un soggetto sano. Ne consegue che la causa della patologia potrebbe essere attribuita all'apoptosi dei cheratociti mediata da IL-1 con conseguente deplezione dello stroma.

Gli strati corneali più profondi sono coinvolti solo negli stadi tardivi della patologia: lo stroma posteriore e la membrana di Descemet, infatti, possono presentare la comparsa di cicatrici stromali e profonde e sviluppare strie verticali che prendono il nome di strie di Vogt. Queste ultime sono piccole linee, sottili come graffi, che possono essere individuate negli strati più profondi della cornea lungo il meridiano di maggior curvatura.

Un ulteriore assottigliamento può determinare una variabilità nella dimensione delle cellule endoteliali (polimegatismo) e, nelle fasi avanzate, lacerazione della membrana di Descemet e del monostrato endoteliale.

Inoltre, è possibile che si presenti il segno di Munson che appare come una deformazione angolare della palpebra inferiore nell'escursione dello sguardo dall'alto verso il basso (Figura 4.4).

Nella patologia acuta il danno dell'endotelio provoca il rapido insorgere di edema stromale ed epiteliale e si rivela una retrazione ectasica dei margini liberi della membrana di Descemet con la formazione di pieghe per arrotolamento dei margini (rolling).



Figura 4.4 – Segno di Munson

4.2 Epidemiologia

Il cheratocono si sviluppa generalmente prima in un occhio, ma il secondo viene statisticamente coinvolto tra i 2 e i 5 anni dopo; studi clinici riportano infatti una bilateralità nel 95 % dei casi, nel rimanente 5 % la patologia del secondo occhio risulta solo accennata.

Si tratta di una patologia relativamente rara, ma è la causa più frequente di trapianto di cornea nei paesi occidentali ed in alcuni altri paesi del mondo.

La prevalenza riportata in Letteratura varia considerevolmente; ciò può essere dovuto a numerosi fattori tra cui il campione di popolazione studiato, gli esami diagnostici effettuati e il fatto che non esiste un unico referente che raccolga i dati provenienti dai diversi centri in Italia, in Europa e nel resto del mondo, per cui molti casi non vengono riconosciuti e/o registrati.

I valori di prevalenza riportati, ovvero il numero di pazienti affetti dalla malattia considerati in un ampio intervallo di tempo, variano tra i 10 e i 600 casi ogni 100.000 persone.

L'incidenza ogni anno è invece approssimativamente di 1/2.000, ma con l'acquisizione di tecnologie più moderne (strumentazioni e software) è progressivamente aumentata negli anni: attualmente si stima un'incidenza percentuale di 200 casi ogni milione di abitante (1/500); tale numero si triplica se si considerano i relativi familiari da tenere sotto monitoraggio.

Il cheratocono colpisce sia uomini che donne con un esordio principalmente nella seconda decade di vita (pubertà/adolescenza), tende ad evolversi in modi e tempi irregolari fino alla quinta decade e oltre i 55 - 60 anni si registra un marcato rallentamento o il blocco della sua evoluzione, anche se non è escludibile a priori.

4.3 Diagnosi e classificazione

La diagnosi, purtroppo, non sempre è precoce quanto dovrebbe; questo per diverse cause:

- All'inizio è spesso colpito un solo occhio per cui il paziente, nell'usuale visione bioculare, non percepisce il calo del visus,
- Il paziente, anche quando comincia ad accusare disturbi, tende a minimizzarli per il timore che, rivolgendosi ad un professionista, gli vengano prescritte delle lenti a permanenza,

- Lo specialista, in assenza di una sensibilizzazione specifica in merito alla patologia, tende a spiegare l'aumento del difetto refrattivo come l'inevitabile evoluzione di una comune patologia miopica,
- Lo specialista, pur avendo una sensibilizzazione specifica in merito alla patologia, non ha una strumentazione aggiornata per individuarla negli stadi iniziali.

Nonostante ciò, una diagnosi tempestiva è di fondamentale importanza per contrastare o fermare il cheratocono prima che raggiunga stadi di sviluppo preoccupanti.

Infatti, trattare la malattia all'esordio può spesso consentire al paziente di mantenere un'ottima vista, talvolta persino senza correzione, con trattamenti minimamente invasivi.

Se la diagnosi fosse eccessivamente tardiva, invece, si potrebbe essere costretti ad affidarsi a trattamenti più invasivi fino alla necessità di dover ricorrere al trapianto (cheratoplastica).

Per la diagnosi del cheratocono sono fondamentali visite oculistiche di routine durante lo sviluppo dai 3 ai 16 anni, con cadenza annuale che deve essere semestrale quando esiste familiarità o quando sussistono sintomi di elezione come visione sfocata scarsamente correggibile con occhiali.

Si hanno inoltre a disposizione esami più sofisticati che permettono di individuare la malattia prima ancora della comparsa dei sintomi:

- Pachimetria: misura lo spessore della cornea grazie ad una mappa che evidenzia lo spessore corneale in ogni suo punto e consente di localizzarne il punto più sottile
- Topografia corneale: consente di ottenere una mappa della curvatura e una di altitudine della superficie corneale anteriore
- Tomografia corneale: analizza alcune caratteristiche ottiche e strutturali della cornea come forma, spessore a più livelli, curvatura ed elevazione corneali, trasparenza e densità dei tessuti, profondità della camera anteriore e angolo irido-corneale
- Pupillometria: consente di misurare con precisione i diametri pupillari nelle diverse condizioni di luce per poi calcolare il potere pupillare medio, indispensabile per qualsiasi calcolo refrattivo in cornee irregolari
- Aberrometria: corneale o totale, consente di individuare e misurare con precisione l'entità delle aberrazioni (distorsioni del fronte d'onda dell'immagine visiva) create dalla distorsione corneale

La prima cosa da fare per indicare la presenza o meno del cheratocono è la topografia corneale computerizzata che costituisce il Gold Standard (Capitolo 5).

A seconda del risultato dell'esame topografico, grazie ad uno studio delle mappe ottenute, si individuano tre stadi patologici (Figura 4.4):

- Iniziale: il cheratocono è lieve e caratterizzato da una topografia per la quale ogni punto della mappa è inferiore a 45 diottrie. Il cono può essere posizionato in una qualsiasi parte dell'occhio, anche se è prevalentemente presente nella parte inferiore, leggermente spostato verso la parte nasale
- Intermedio: il cheratocono moderato è caratterizzato da un contorno che si aggira intorno alle 50/55 diottrie o più, permangono però delle gradazioni di colore che rappresentano una differenza tra i vari livelli di cono
- Avanzato: tutto il contorno è superiore alle 55 diottrie; a differenza di quello intermedio, non si hanno più differenze di livelli del cono e si ha una colorazione più omogenea che sta ad indicare un innalzamento complessivo

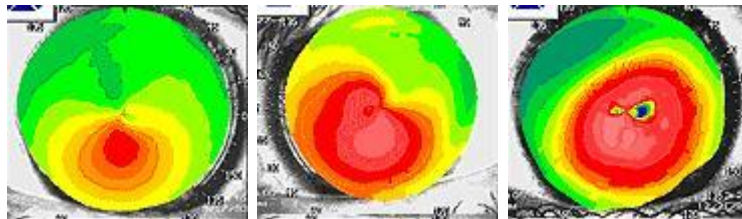


Figura 4.4 – Stadio iniziale, intermedio e avanzato del cheratocono

Esistono varie tipologie di classificazione per valutare lo stadio di evoluzione del cheratocono. Le tre di norma più utilizzate sono la classificazione di Amsler, quella di Rama e quella di Krumeich.

Classificazione di Amsler

La classificazione proposta da Amsler suddivide la patologia in quattro stadi evolutivi (Tabella 4.1) e prende in considerazione l'inclinazione degli assi delle mire dell'oftalmometro (angolo di Amsler).

- 1° grado: presenza di astigmatismo obliquo con una lieve asimmetria delle mire, la curvatura corneale risulta compresa tra 45 e 48 diottrie e l'angolo di Amsler compreso tra 1 e 3 gradi
- 2° grado: oltre all'astigmatismo è presente anche la miopia, l'asimmetria delle mire risulta maggiore, la curvatura corneale è compresa tra 48 e 53 diottrie e l'angolo di Amsler è compreso tra 4 e 8 gradi

- 3° grado: la deformazione è tale che non è possibile quantificare l'astigmatismo mediante oftalmometro, la curvatura corneale risulta superiore alle 53 diottrie e all'esame biomicroscopico è possibile evidenziare una o più alterazioni come opacità dell'apice corneale e strie profonde
- 4° grado: l'ectasia è visibile anche ad occhio nudo ed è associata ad un marcato assottigliamento stromale

STADIO	CURVATURA [D]	ANGOLO DI AMSLER [°]	CORREZIONE
1 (evidente)	45 – 48	1 – 3	Occhiali
2 (evidente)	48 – 53	3 – 9	Lenti a contatto
3 (classico)	> 53	Mal definibile	Lenti a contatto
4 (eclatante)	Non definibile	Mal definibile	Mal definibile

Tabella 4.1 – Classificazione di Amsler

Classificazione di Rama

Questa seconda tipologia di classificazione si basa sulla possibilità di correggere il difetto visivo provocato dal cheratocono ed è utile per valutare l'indicazione all'intervento chirurgico.

La distinzione del cheratocono prevede l'appartenenza della patologia a due fasi:

- Cheratocono in fase refrattiva: nelle prime fasi è presente un astigmatismo sufficientemente regolare, eventualmente associato ad una lieve miopia, e l'ametropia può essere corretta con occhiali; se l'astigmatismo diventa più irregolare e l'ametropia aumenta, la correzione con occhiali non è più possibile e sarà necessario ricorrere all'uso delle lenti a contatto
- Cheratocono in fase evolutiva: non è più possibile ottenere un visus soddisfacente né con occhiali né con lenti a contatto oppure le lenti a contatto non sono più tollerate; ne consegue un inevitabile intervento chirurgico

Classificazione di J. Krumeich

Una terza classificazione fu proposta da Krumeich e dai suoi collaboratori con una valutazione clinica della patologia in quattro stadi, basata su astigmatismo, potere diottrico, trasparenza e pachimetria corneale (Tabella 4.2).

STADIO 1	STADIO 2
miopia e/o astigmatismo < 5 D Kreading max < 48 D Pachimetria > 500 micron	5 D < miopia e/o astigmatismo < 8 D Kreading max < 53 D No cicatrici corneali Pachimetria > 400 micron
STADIO 3	STADIO 4
8 D < miopia e/o astigmatismo indotto < 10 D Kreading max > 53 D No cicatrici corneali Pachimetria 200 – 400 micron	Refrazione non misurabile Kreading max > 55 D Cicatrici corneali Pachimetria < 200 micron

Tabella 4.2 – Classificazione di Krumeich

Altre classificazioni

Un'altra possibile classificazione del cheratocono tiene conto della forma e della posizione assunta dal cono stesso (Figura 4.5); la posizione influisce molto sulla visione in quanto un cheratocono centrale causerà disturbi maggiori rispetto ad uno decentrato inferiormente.

Le tipologie possibili sono:

- Nipple: il cono ha un diametro minore o uguale a 5 mm, ha una morfologia rotonda ed è situato nella cornea centrale o paracentrale, normalmente posizionato a livello infero nasale
- Ovale: il cono ha un diametro maggiore di 5 mm, presenta forma ovoidale ed è situato nella cornea centrale o paracentrale e normalmente è posizionato a livello infero nasale
- Cheratoglobolo: il cono occupa circa il 75 % dell'estensione complessiva della cornea

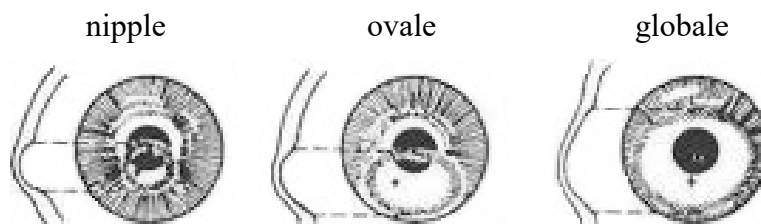


Figura 4.5 – Classificazione per forma e posizione

Un'ultima classificazione, quella di U. Melin, prende in considerazione lo spessore corneale apicale e lo classifica in:

- subclinico: spessore apicale > 500 um
- 1° grado: spessore apicale 500 - 450 um
- 2° grado: spessore apicale 450 - 400 um

- 3° grado: spessore apicale 400 - 360 um
- 4° grado: spessore apicale 360 - 320 um
- 5° grado: cicatriziale, spessore apicale < 320 um

4.4 Terapia e soluzioni chirurgiche

Nelle prime fasi della malattia è possibile ottenere una buona correzione del difetto refrattivo indotto dal cheratocono con un semplice occhiale, in un secondo momento è invece inevitabile ricorrere all'uso di lenti a contatto corneali o semirigide in modo da correggere l'astigmatismo irregolare ed ottenere un miglioramento dell'acuità visiva.

Successivamente la correzione con occhiali o lenti a contatto non è più possibile a causa di un'intolleranza a queste ultime o per l'elevata irregolarità dell'astigmatismo ed è necessario ricorrere alla chirurgia.

Il cheratocono rappresenta infatti la maggior causa di trapianto di cornea in Italia: ad oggi si stima che il fabbisogno annuo per la popolazione italiana sia di circa 120 - 130 trapianti per milione di popolazione, che corrisponde a 6.000 interventi annui, secondo i dati della Società Italiana Trapianto di Cornea; tuttavia il numero è in continua crescita.

La terapia del cheratocono e dei suoi effetti ipovisivi può prevedere metodiche conservative, che mirano a mantenere l'integrità della cornea, oppure sostitutive, definite cheratoplastiche, miranti a sostituire parti più o meno consistenti della stessa.

Le soluzioni chirurgiche proposte sono diverse e ciascuna presenta inevitabilmente vantaggi e svantaggi.

Anelli intrastromali

Gli anelli intrastromali sono inserti corneali (Intra-Corneal Rings Segments - ICRS) che vengono introdotti nello spessore corneale e consentono di uniformarne la curvatura della superficie.

Gli inserti corneali sono piccoli dispositivi fatti in polimetilmetacrilato (PMMA), materiale biocompatibile utilizzato anche per lenti a contatto e lenti intraoculari. Uno o due inserti trasparenti vengono inseriti all'interno dello stroma al di fuori della zona ottica centrale con l'obiettivo di rimodellare meccanicamente la cornea appiattendolo il suo tessuto centrale e tendendo quello in periferia, in modo da diminuire la conformazione conica responsabile

dell'astigmatismo irregolare (Figura 4.6). In caso di necessità gli inserti possono essere tolti, questo rende la tecnica reversibile.



Figura 4.6 – ICRS

Gli inserti sono disponibili in cinque misure: 0.25, 0.275, 0.3, 0.325 e 0.35 mm e il grado di correzione è proporzionale allo spessore stesso.

Con l'introduzione del laser a femtosecondi si è potuta perfezionare la tecnica chirurgica rendendola meno invasiva e decisamente più prevedibile e sicura: è possibile infatti creare il tunnel che accoglie gli impianti intrastromali in modo meno traumatico rispetto alla tecnica tradizionale e a profondità perfettamente conformi a quanto programmato dallo schema operatorio, riducendo in questo modo anche l'incidenza di possibili complicanze.

Questa tecnica chirurgica viene eseguita in sala operatoria grazie ad un'apposita strumentazione, richiede una buona esperienza da parte dell'operatore ed un'attenta selezione del paziente; garantisce risultati soddisfacenti ma a conferma della necessità di un intervento precoce. Non consente di eliminare occhiali o lenti a contatto ma permette una relativa regolarizzazione della cornea migliorando il visus naturale e l'uso di ausili ottici.

Cross-linking

Fino a pochi anni fa non esisteva alcuna terapia in grado di prevenire la progressione del cheratocono e tutte le proposte terapeutiche mini-invasive alternative al trapianto erano rivolte esclusivamente alla cura degli effetti refrattivi secondari alla malattia; la recente individuazione di una terapia eziopatogenica della patologia come il cross-linking del collagene corneale (Capitolo 7), ha ridotto fortemente la percentuale di pazienti che necessitano di trapianto.

La terapia citata consiste nella fotopolimerizzazione delle fibrille del collagene stromale con lo scopo di aumentare la rigidità e la resistenza alla cheratoectasia agendo attraverso l'attivazione di una sostanza fotosensibilizzante (Riboflavina o vitamina B2) mediante l'irraggiamento con luce ultravioletta di tipo A.

Dal momento che le proprietà della cornea dipendono fortemente dalle caratteristiche delle fibre collagene, dai legami inter-fibrillari e dalla loro disposizione nello spazio, l'obiettivo del cross-linking è l'incremento della stabilità della cornea da un punto di vista biomeccanico, con un aumento del numero di legami, e biochimico, con un aumento della resistenza alla digestione enzimatica, impedimento sterico e variazione della struttura terziaria del collagene stesso.

Rimodellamento corneale laser associata a cross-linking

La fotoablazione della cornea mediante laser ad eccimeri, personalizzata su base topografica, può migliorare la regolarità e l'asimmetria della superficie corneale, in particolare nella fase iniziale della patologia.

Va utilizzata con estrema cautela per evitare di indurre un indebolimento eccessivo della cornea, già poco robusta, e sempre in combinazione al CXL.

La fase di progettazione è particolarmente complessa, richiede tempistiche dilatate e necessita di speciali e costose piattaforme tecnologiche.

Introduzione di lenti correttive

Sono disponibili lenti intraoculari costituite da uno speciale materiale, il collamero; vengono definite ICL (Implantable Collamer Lens) e forniscono un'opportuna gradazione sia per la miopia che per l'astigmatismo (Figura 4.7).

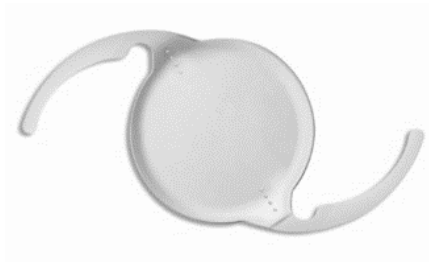


Figura 4.7 – ICL

Le ICL vengono inserite all'interno dell'occhio sulla proiezione pupillare o nella camera anteriore, fissandola in vario modo all'iride, o in camera posteriore, tra iride e cristallino, a seconda delle caratteristiche anatomiche specifiche del paziente.

Sono la soluzione ideale per quei pazienti in cui la correzione laser risulta controindicata e per i soggetti con determinate caratteristiche anatomiche intraoculari già sottoposti con successo a cross-linking ed eventualmente all'introduzione di anelli intrastromali per effettuare una rimodulazione del difetto refrattivo.

Nonostante non sia totalmente esente da rischi in merito a complicanze post-operatorie, hanno il vantaggio di poter essere rimosse o sostituite in caso di progressione della patologia.

Cheratoplastica

Quando il cheratocono, a causa di una diagnosi assai ritardata e/o una inefficacia delle tecniche conservative, raggiunge uno stadio eccessivamente avanzato per cui la funzione visiva è irrimediabilmente compromessa, si rende necessaria una soluzione chirurgica sostitutiva.

Negli stadi più evolutivi della patologia, infatti, la deformazione della cornea non è più compatibile con una corretta applicazione delle lenti correttive e spesso si associano smagliature e opacità della superficie corneale che ostacolano in modo irrecuperabile la visione.

In questi casi si rende necessario il trapianto di cornea detto cheratoplastica: è un intervento di microchirurgia eseguito con l'aiuto di un microscopio operatorio che consiste nella sostituzione della cornea patologica con una sana prelevata da un donatore deceduto.

L'intervento è particolarmente complesso, ha una durata che varia da trenta minuti ad un'ora e mezza e può essere eseguito in anestesia generale o, in alcuni casi, localmente.

Prevede alla fine dell'intervento l'apposizione di suture chirurgiche in nylon 10.0 molto complesse che rimangono in sede per molti mesi e di conseguenza i risultati visivi possono essere valutati solo al termine di questa fase (Figura 4.8).

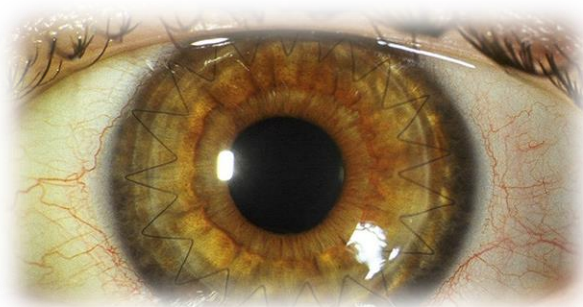


Figura 4.8 – Suture chirurgiche in un trapianto di cornea

Per molti anni il problema maggiore legato alla cheratoplastica è stato quello di reperire un numero sufficiente di donatori, per cui i tempi di attesa erano esasperanti per la progressiva perdita della funzione visiva e particolarmente lunghi, dell'ordine di anni; oggi la disponibilità di cornee è maggiore e quindi il trapianto non è più considerato un evento eccezionale.

Sulla totalità dei casi trattati, l'intervento presenta un successo completo in una percentuale pari all'80%. Dal momento che la cornea è priva di vasi sanguigni, il rigetto della cornea trapiantata è un'evenienza poco probabile, seppure possibile.

Infatti, circa il 5 - 7 % delle persone operate di trapianto di cornea subisce un rigetto acuto del trapianto stesso e deve ripetere l'operazione sperando in un risultato migliore, ma con la consapevolezza che si ha un rischio di un nuovo rigetto di molto superiore rispetto al primo.

Un altro 10 - 15 % dei soggetti operati presenta un rigetto cronico del trapianto con crisi acute che possono essere parzialmente controllate mediante l'uso di farmaci anti rigetto.

La qualità della visione migliora certamente con il trapianto di cornea, nei casi effettuati con successo, ma gli eventuali risultati visivi ottenuti non sono comunque tali da escludere l'uso di occhiali e/o lenti a contatto.

Esistono fondamentalmente due tipi di cheratoplastica: quella lamellare e quella perforante.

La prima è una tecnica nella quale una lamella di tessuto corneale di un donatore viene innestata sulla cornea affetta da cheratocono, dopo averne asportato gli strati più superficiali.

L'intervento di cheratoplastica lamellare (DALK) permette di ridare trasparenza e funzionalità alla cornea, sostituendo solo la porzione anteriore (stroma) che è quella malata e lasciando in situ la porzione posteriore (Descemet-endotelio) che è invece integra (Figura 4.9).

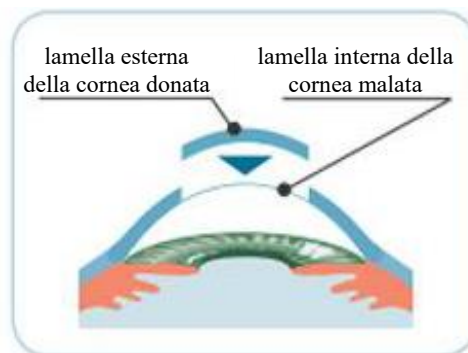


Figura 4.9 – Cheratoplastica lamellare

Risulta essere più dettagliata un'ulteriore classificazione in cheratoplastica lamellare

superficiale o profonda: la prima fornisce risultati visivi peggiori e viene preferita solo quando interessa maggiormente rinforzare la cornea assottigliata.

La cheratoplastica perforante (PKP) è invece il trapianto di cornea vero e proprio con il quale viene trapiantata a tutto spessore la porzione centrale sfiancata di cornea e sostituita con una porzione analoga da donatore messa a disposizione dalla Banca degli Occhi (Figura 4.10).

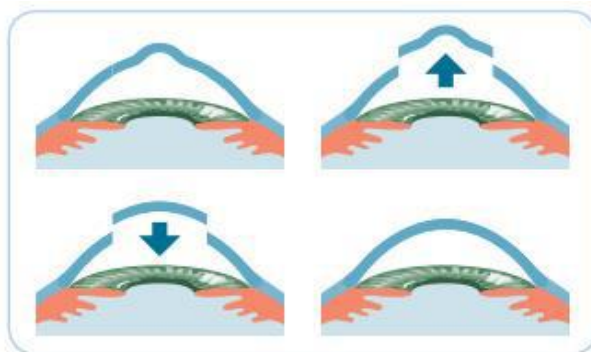


Figura 4.10 – Cheratoplastica perforante

Entrambe le tipologie di cheratoplastica possono essere eseguite grazie all'utilizzo di un laser intrastromale a femtosecondi con il quale la preparazione del letto corneale del ricevente viene eseguita mediante un software di controllo che consente al chirurgo di effettuare piani di incisione precisi e corrispondenti in modo fedele a quanto desiderato creando geometrie di taglio personalizzate con evidenti benefici sui tempi di recupero e sulla qualità del risultato ottenuto.

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

Attualmente la cheratoplastica più praticata è quella perforante, ma negli ultimi anni c'è stata una grande tendenza ad incrementare l'uso di quella lamellare profonda.

L'aspetto più interessante di quest'ultima è che l'endotelio del paziente trapiantato non viene danneggiato, può agire da barriera immunologica nei confronti del rigetto ed il suo impoverimento cellulare progressivo non è così marcato come accade in quella perforante.

5. Topografia corneale

La topografia corneale (o cheratoscopia computerizzata) è una metodica strumentale di indagine qualitativa e quantitativa del potere refrattivo della superficie corneale anteriore, la quale è responsabile di circa due terzi della capacità refrattiva totale dell'occhio, ed è l'esame di elezione per la diagnosi del cheratocono e per il suo studio evolutivo.

Attraverso questo esame è possibile evidenziare le alterazioni di riflessione della cornea e, di conseguenza, coglierne le anomalie associate, anche le più precoci.



5.1 Topografo

La maggior parte dei topografi in commercio utilizza, come strumenti per lo studio della superficie corneale, un cheratoscopio per la proiezione sulla cornea di anelli di diametri diversi (Disco di Placido), una fotocamera digitale, un software di elaborazione di immagini e un sistema di visualizzazione (Figura 5.1).

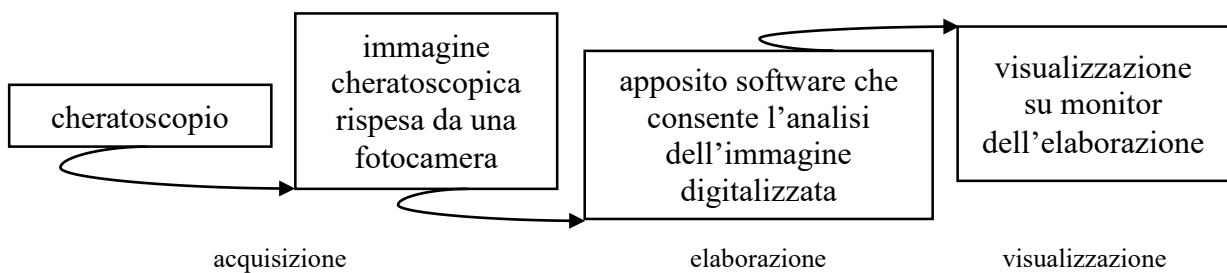


Figura 5.1 – Schema a blocchi di funzionamento di un topografo

Il cheratoscopio consente la misurazione di eventuali errori di rifrazione dell'occhio mediante la misurazione della curvatura della superficie corneale esterna.

Le potenzialità di questo strumento diagnostico vengono sfruttate dal topografo per misurare la curvatura in ogni punto della superficie della cornea, anche nelle zone periferiche, il cui risultato, una volta elaborato, può essere stampato.

Lo strumento sfrutta una relazione tra la grandezza dell'oggetto (O), quella della sua immagine (I), la distanza tra la superficie riflettente e l'oggetto (d) e il raggio di curvatura della superficie riflettente (R); essendo i primi tre parametri fissi, è possibile definire R come:

$$R = 2d \frac{I}{O}$$

Per la determinazione di R si possono utilizzare due strumentazioni differenti:

1. Cheratoscopio di Javal-Schiötz: strumento a due posizioni che utilizza un'immagine di dimensione fissa e le dimensioni dell'oggetto regolabili per determinare il raggio di curvatura della superficie riflettente,
2. Cheratoscopio di Bausch and Lomb: strumento ad una posizione che consente la lettura in forma diottrica.

Si differenzia da quello dal primo in quanto l'oggetto è di dimensione fissa mentre la dimensione dell'immagine è la variabile manipolabile.

Convertendo le misure ottenute dalla superficie corneale in un valore espresso in diottrie, questo strumento utilizza la formula generale della lente $D = \frac{n - n'}{R}$ (Capitolo 3) presupponendo che n' valga 1.3375 piuttosto che 1.3760 (indice effettivo di rifrazione corneale); questo valore è fittizio e comprende una quota per il potere negativo della superficie corneale posteriore, piccolo ma significativo.

Ciò consente sia una lettura in potenza di rifrazione (diottrie) che in raggio di curvatura (mm).

Per un'accurata topografia si sfrutta la riflessione del film lacrimale pre-corneale e, guardando su di esso il riflesso del pattern di luci proiettato, si può notare che questo viene generalmente rimpicciolito e deformato in relazione alla forma della cornea.

Con una complessa elaborazione digitale è possibile identificare la forma della cornea stessa grazie alle distorsioni del pattern originale.

I dati che si ottengono dalla riflessione sulla superficie corneale degli anelli vengono integrati da specifici algoritmi e software che li trasformano in mappe topografiche colorate bidimensionali che consentono di analizzare, con una risoluzione di pochi micron, la forma e la regolarità della cornea e, di conseguenza, valutare alterazioni come il cheratocono, ma anche estensione ed irregolarità dell'astigmatismo, la degenerazione marginale pellucida, il cheratoglobulo, il warpage da lenti a contatto e di studiare eventuali cicatrici e lesioni corneali.

Se la conformazione della superficie corneale anteriore è regolare, le immagini degli anelli concentrici riflesse mantengono forma e distanza reciproca normali.

Se invece essa è irregolare, le immagini riflesse acquisiscono anormale forma e distanza reciproca risultando tanto più vicine quanto più curva è la superficie corneale anteriore, ovvero quanto minore è il raggio di curvatura, responsabile di un minore potere diottrico.

Perché l'immagine di partenza venga correttamente conosciuta dal software è importante che la distanza tra la cornea in analisi e il proiettore delle mire luminose sia fissa e ben determinata.

5.2 Procedura di acquisizione

Il paziente, che ha sospeso l'utilizzo di lenti corneali prima di sottoporsi all'esame, viene fatto accomodare in una posizione comoda che consenta di mantenere la cornea in una posizione fissa.

Lo strumento, dotato di un sistema di movimento controllato, è posto nella corretta posizione, con il proiettore della mira luminosa e la fotocamera puntati verso la cornea.

Movimentando la manopola avviene l'acquisizione che passa ad un computer dove, il software, elabora le immagini in modo da ottenere delle mappe topografiche (Figura 5.2).

Le immagini acquisite vengono confrontate con quelle ottenute con una cornea di forma standard (sfera di calibrazione); il programma coglie le differenze e deriva la forma della cornea sotto analisi.

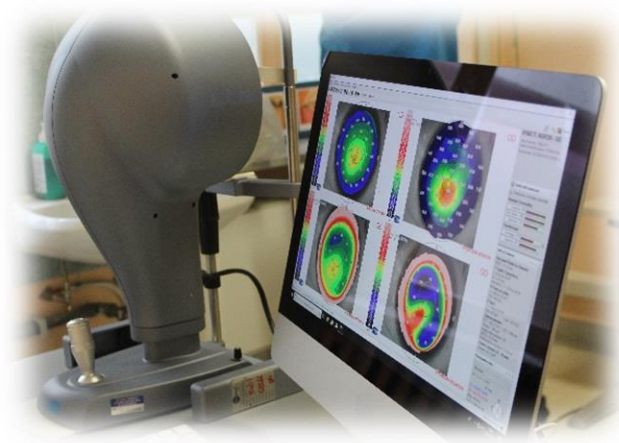


Figura 5.2 – Topografo e mappe topografiche

5.3 Valutazione della topografia

I vari software disponibili hanno diversi metodi di rappresentazione delle immagini acquisite. Solitamente la rappresentazione topografica viene operata mediante l'uso di una serie di colori (Figura 5.3).

- Scala relativa o normalizzata: dipende dallo scarto esistente tra il valore minimo e quello massimo di curvatura della cornea in esame, consente di apprezzare piccole variazioni di curvatura permettendo un esame più dettagliato, ma non consente un eventuale confronto;
- Scala regolabile: l'operatore ha la possibilità di modificare l'intervallo in diottrie stabilendo il valore minimo, quello massimo e la risoluzione per ogni gradino cromatico creando una scala personalizzata a seconda delle esigenze.

Per la scala assoluta (Figura 5.4) il range va da 9 a 101,5 D con intervalli di 5 D (minore risoluzione) per gli estremi superiori (50,5 / 101,5 D) ed inferiori (9 / 35,5 D) ed intervalli che si riducono ad 1 / 1,5 D (maggiore risoluzione) per range intermedi (35 / 50 D), più riscontrati e critici.

Per la scala normalizzata gli intervalli sono compresi tra un massimo ed un minimo in base ai valori diottrici rinvenuti sulla cornea e si riducono sensibilmente (0.4 – 0.5 D) consentendone una analisi maggiormente dettagliata; potrebbe tuttavia verificarsi una sovrastima delle minime variazioni e degli intervalli cromatici soprattutto in cornee con curvatura non omogenea.

Per la scala regolabile (Figura 5.5) si possono analizzare variazioni diottriche anche di 0.10 D; è consigliabile attribuire il colore verde sempre a valori diottrici di circa 43 D per ottenere zone a potere diottrico maggiore in rosso e a potere diottrico minore in blu.

In base all'algoritmo matematico-statistico utilizzato per ricostruire la superficie corneale in chiave bidimensionale, si differenziano:

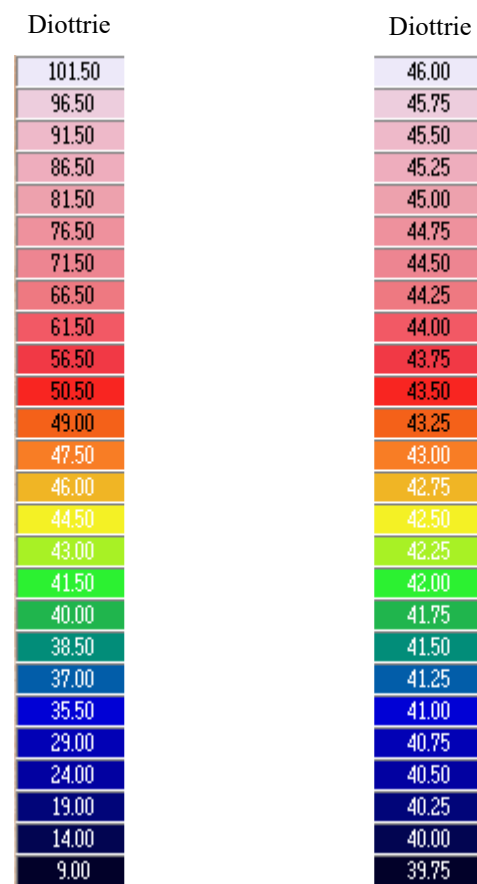


Figura 5.4 – Scala assoluta

Figura 5.5 – Scala regolabile

- Mappa assiale (o sagittale): misura la curvatura di un punto della superficie corneale in direzione assiale rispetto al centro; permette di approssimare il potere refrattivo medio della cornea e risulta essere molto buona nella zona centrale ma poco attendibile in periferia oltre i 3 - 4 mm (Figura 5.6);

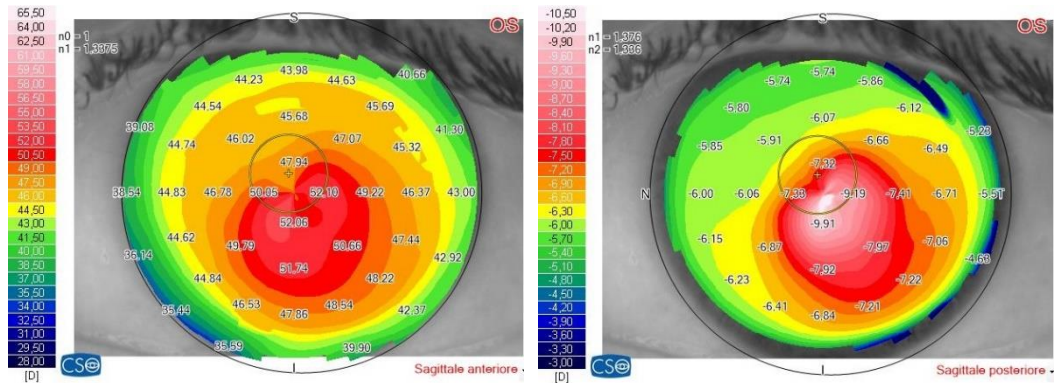


Figura 5.6 – Mappa sagittale anteriore (sinistra) e sagittale posteriore (destra)

- Mappa tangenziale (o meridionale, locale, istantanea): misura la curvatura di un certo punto della superficie corneale considerando la tangente ad ogni punto misurato e riuscendo a rilevare in modo più sensibile piccoli cambiamenti di curvatura essendo un calcolo geometrico svincolato dalla curvatura dell'apice; supera i limiti dell'algoritmo assiale fornendo un'affidabile rappresentazione anche della periferia (Figura 5.7);

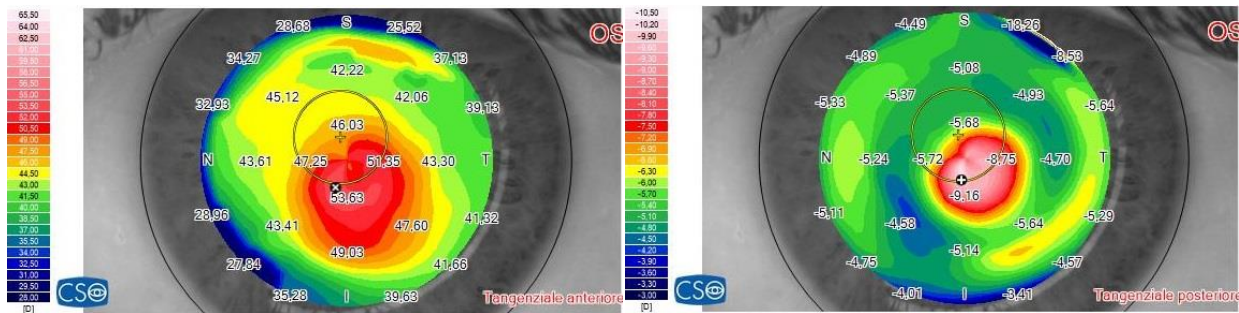


Figura 5.7 – Mappa tangenziale anteriore (sinistra) e tangenziale posteriore (destra)

- Mappa refrattiva: calcola il potere corneale considerando la cornea come una superficie refrattiva e sfruttando la Legge di Snell [5.1];
- Mappa di elevazione: rappresenta l'altezza di un punto della superficie corneale rapportata alla superficie sferica di riferimento (BFS) che ne offre la migliore

[5.1] La legge di Snell descrive le modalità di rifrazione di un raggio luminoso nella transizione tra due mezzi con indice di rifrazione diverso e fornisce la relazione tra l'angolo di incidenza θ_1 e quello di rifrazione θ_2 mediante la formula $n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2$ dove n_1 e n_2 sono gli indici di rifrazione del primo e del secondo mezzo, rispettivamente.

approssimazione; fornisce informazioni strettamente morfologiche sulla superficie corneale in micron ed indirettamente informazioni funzionali (Figura 5.8).

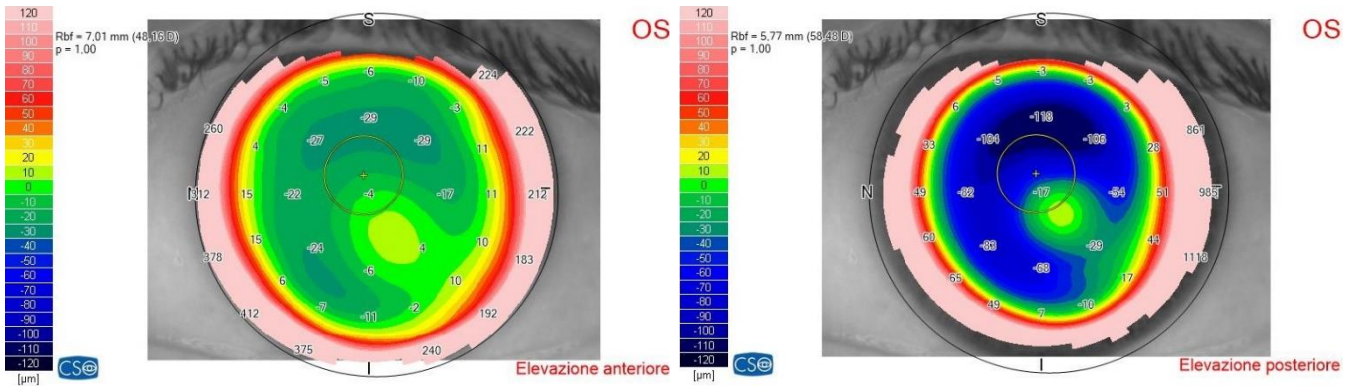


Figura 5.8 – Mappa di elevazione anteriore (sinistra) e di elevazione posteriore (destra)

Confrontando una mappa assiale e una di elevazione, i colori risultano opposti in quanto una si riferisce alla curvatura e l'altra all'elevazione rispetto ad una sfera di riferimento.

5.3.2 Indici topografici

Gli indici topografici sono indicatori matematici che caratterizzano uniformità e qualità ottica della superficie corneale anteriore e permettono di facilitare la lettura e la comprensione delle mappe rendendole maggiormente confrontabili.

Essi forniscono informazioni quantitative della superficie corneale anteriore, a differenza delle mappe colorimetriche che sono in grado di fornire informazioni qualitative.

Indici topografici di fondamentale importanza sono i Simulated K (SimK) e l'indice di asfericità Q.

I primi permettono di ottenere una cheratometria simulata relativa alla curvatura corneale nell'area dei 3 mm centrali: il SimK₁ calcola il valore diottrico medio sul meridiano più curvo mentre il SimK₂ sul meridiano perpendicolare.

L'indice di asfericità indica invece di quanto cambia la curvatura dal centro alla periferia della cornea: una cornea normale è più curva al centro e più piatta verso la periferia (dicesi prolata, $-1 < Q < 0$), una superficie oblata è invece più piatta al centro ($Q > 0$).

Esistono alcuni indici cheratorefrattivi:

- LSA (Longitudinal Spherical Aberration): aberrazione sferica longitudinale;

- SAI (Surface Asymmetry Index): indice di asimmetria della superficie corneale anteriore globale, si ottiene dalla somma delle differenze del potere diottrico tra due punti opposti (posti a 180°) appartenenti allo stesso anello e posti lungo le due metà dello stesso meridiano; è rappresentato graficamente in verde se $SAI < 0.5$ (cornea sfero-cilindrica ideale), in giallo se $0.5 < SAI < 1$ (cornea border line) o in rosso se $SAI > 1$ (cornea patologica);
- SRI (Surface Regularity Index): esprime la regolarità della superficie corneale anteriore centrale, è calcolato tramite la media delle differenze del potere diottrico tra numerosi punti adiacenti appartenenti ad anelli contigui in una pupilla virtuale di 4.5 mm, considerando solo i primi dieci anelli concentrici. Consente di calcolare il valore predittivo di acuità visiva (PVA) ed è rappresentato graficamente in verde se $SRI < 0.5$ (cornea sfero-cilindrica ideale) in giallo se $0.5 < SRI < 1$ (cornea border line) o in rosso se $SRI > 1$ (cornea patologica);
- PVA (Potential Visual Acuity) esprime l'acuità visiva potenziale in relazione alla sola influenza refrattiva corneale.

Esistono poi alcuni indici orientati prevalentemente alle analisi delle alterazioni topografiche tipiche del cheratocono, o al suo riconoscimento, basati sulla differenza di curvatura tra metà superiore ed inferiore della superficie corneale:

- KPI (Keratoconus Prediction Index): deriva dall'analisi degli indici in % di probabilità di cheratocono;
- AK (Apical Curvature): massima curvatura istantanea dell'apice corneale; nei limiti per $AK < 48$, sospetto cheratocono $48 < AK < 50$ e situazione anomala per $AK > 50$;
- SI (Symmetry Index): differenza tra la curvatura istantanea media di due zone circolari simmetriche (superiore ed inferiore), valori positivi indicano che la zona inferiore è più curva di quella superiore e viceversa; situazione normale per $SI < 1.5$, sospetta per $1.5 < SI < 2$ e anomala per $SI > 2$;
- AGC (Gradient of Apical Curvature): variazione media della curvatura corneale istantanea prendendo come riferimento la curvatura apicale e quella del perimetro del cono; normale per $AGC < 1.5$, sospetta per $1.5 < AGC < 2$ e anomala per $AGC > 2$.

6. Campionamento: la selezione dei pazienti

Essendo la topografia corneale il Gold Standard per la diagnosi del cheratocono, mappe colore e indici topografici che ne derivano sono fondamentali per la corretta selezione dei pazienti che si prestano all'intervento di cross-linking.

Non tutti i pazienti affetti da patologie ectasiche sono infatti candidabili a questo tipo di intervento, a causa del rischio non trascurabile di provocare danni alla cornea o di ottenere risultati non soddisfacenti.

Al fine di candidare il paziente sono disponibili alcune indicazioni elettive e altre secondarie.

Le prime prevedono che il cheratocono sia almeno al primo stadio con pachimetria superiore a 400 micron, asimmetria corneale minore di 12 D e K_{mean} inferiore a 55 D.

Lo spessore corneale è essenziale per la protezione dell'endotelio dalle radiazioni UV-A utilizzate durante l'intervento di cross-linking del collagene corneale.

È inoltre importante che la cornea risulti chiara e ci sia totale assenza o minima presenza di strie di Vogt in quanto se fossero marcate, come nel caso in cui ci fossero cicatrici pre-operatorie stromali o sub-epiteliali, ci sarebbe un fattore di rischio per lo sviluppo post-operatorio di opacità corneale persistenti.

Indicazioni secondarie, ma ugualmente importanti, sono la scarsa tolleranza alle lenti a contatto o un peggioramento soggettivo non documentabile strumentalmente a causa di una bassa compliance da parte del paziente.

Sono necessari alcuni esami di diagnostica preliminari alla scelta del candidato.

Oltre ad una approfondita visita oculistica e all'esame topografico, si effettua un esame refrattivo, un esame alla lampada a fessura di cornea, cristallino, nervo ottico e retina, la misurazione della pressione oculare rapportata allo spessore corneale, la conta delle cellule endoteliali, aberrometria per verificare eventuali alterazioni dei mezzi diottrici e pachimetria ottica per generare una mappa che identifichi la sede del punto più sottile.

A questi si possono aggiungere tutti gli altri dati che il chirurgo ritiene opportuno registrare.

Effettuata la diagnosi, si procede con la stadiazione.

Tra le possibili tecniche di classificazione della patologia (Capitolo 4), per raccogliere i dati utili a stilare questo elaborato è stata utilizzata la stadiazione di Krumeich, la quale,

ricapitolando, prevede quattro stadi che si basano sull'entità dell'astigmatismo, sul potere diottrico dato dalla curvatura della cornea, sulla pachimetria e sulla trasparenza corneale:

- I. Miopia e/o astigmatismo < 5 D; Kreading < 48 D; pachimetria > 500 micron
- II. Miopia e/o astigmatismo > 5 D; Kreading < 53 D; pachimetria > 400 micron
- III. Miopia e/o astigmatismo > 8 D; Kreading > 53 D; pachimetria 200 - 400 micron
- IV. Refrazione non misurabile; Kreading > 55 D; pachimetria < 200 micron; cicatrici corneali

Occorre sottolineare la difficoltà, valida anche per gli altri sistemi di classificazione, di stadiare la patologia, la quale può presentare caratteristiche pachimetriche differenziali tali da porre in diversi stadi lo stesso cheratocono del medesimo paziente a seconda del parametro considerato. L'esperienza dell'oculista e il confronto con altre figure competenti risultano pertanto fondamentali per prendere le giuste decisioni terapeutiche.

Dal momento che il rationale della tecnica chirurgica è la stabilizzazione della forma della cornea, in assenza di variazioni morfologiche di quest'ultima l'intervento risulterebbe inutile; sulla base di questa considerazione, la selezione dei pazienti è stata effettuata valutando una comprovata progressione della patologia effettuata con studio topografico e spessore corneale in almeno due visite consecutive.

Le considerazioni sono state effettuate sulla mappa topografica di curvatura sagittale della superficie corneale anteriore (Figura 6.1) espressa in diottrie, sulla quale colori più freddi rappresentano aree maggiormente piatte mentre colori più caldi aree maggiormente curve, l'indice di rifrazione dell'aria (n_0) è considerato pari all'unità e quello di rifrazione cheratometrico (n_1) corrispondente a 1.3375.

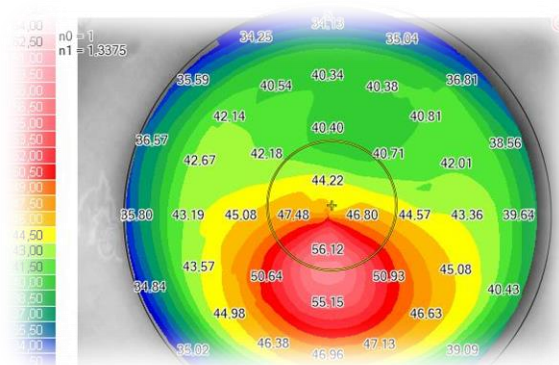


Figura 6.1 – Mappa sagittale anteriore

Vengono riportate in seguito le mappe topografiche relative a quattro dei pazienti che sono stati sottoposti a cross-linking negli ultimi sette mesi presso l'Azienda Ospedaliera di Alessandria. In tutti i casi proposti è possibile osservare la presenza di cheratocono almeno al secondo stadio con una progressione della patologia a distanza di pochi mesi.

- Caso A (Figura 6.2)

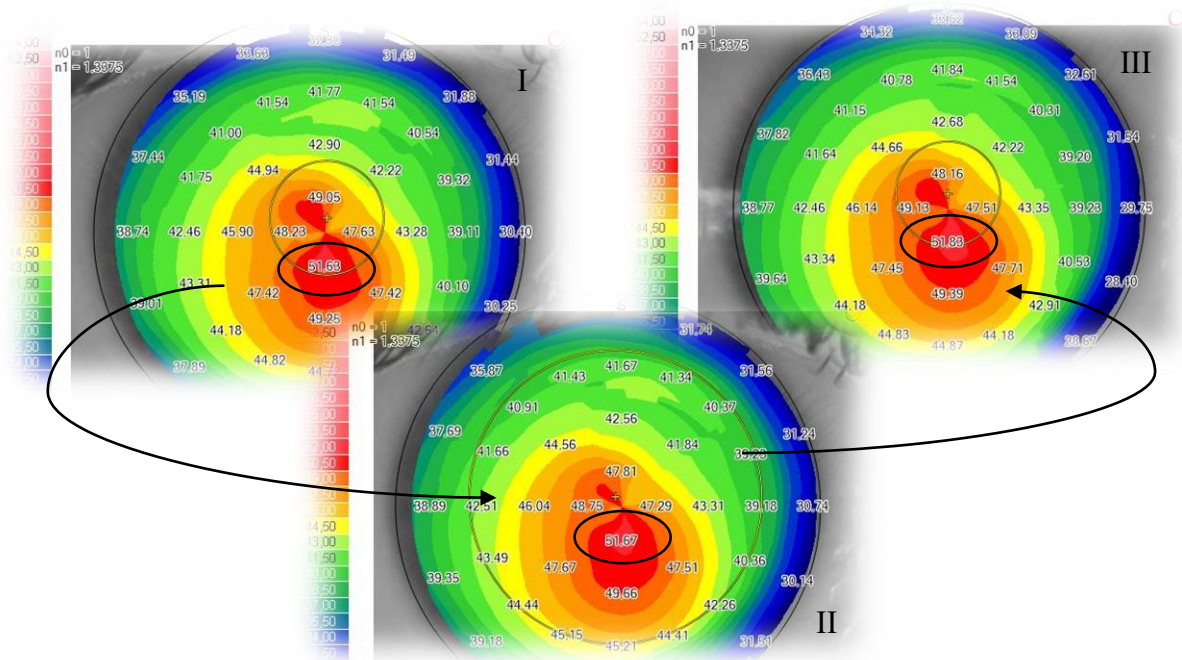


Figura 6.2 – Mappa topografica sagittale anteriore caso A: aprile (I), maggio (II), giugno(III)

Il paziente considerato è stato sottoposto a topografia corneale ad aprile presentando un indice di curvatura corneale di 51.63 D, peggiorato a 51.67 D in poco meno di un mese, per diventare di 51.83 D a giugno, in sede di intervento.

- Caso B (Figura 6.3)

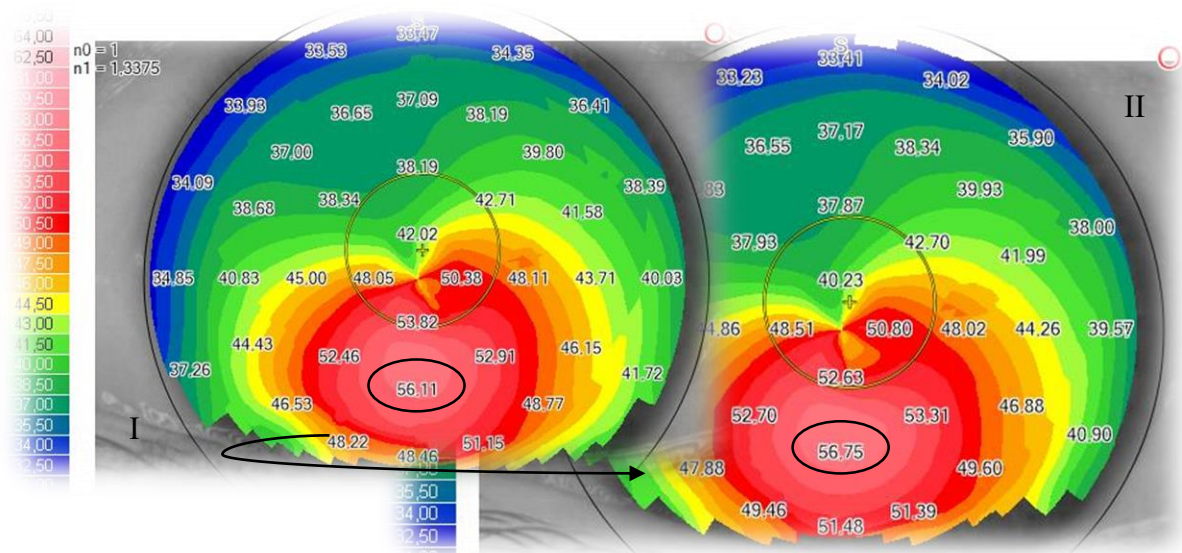


Figura 6.3 – Mappa topografica sagittale anteriore caso B: maggio (I), settembre (II)

La paziente considerata è stata sottoposta a topografia corneale a maggio presentando un indice di curvatura corneale pari a 56.11 D, peggiorato a 56.75 D a settembre.

Nonostante il lieve peggioramento in circa tre mesi, essendo l'indice particolarmente alto, superiore a quanto definito dalle linee guida, si è scelto di intervenire mediante cross-linking.

- Caso C (Figura 6.4)

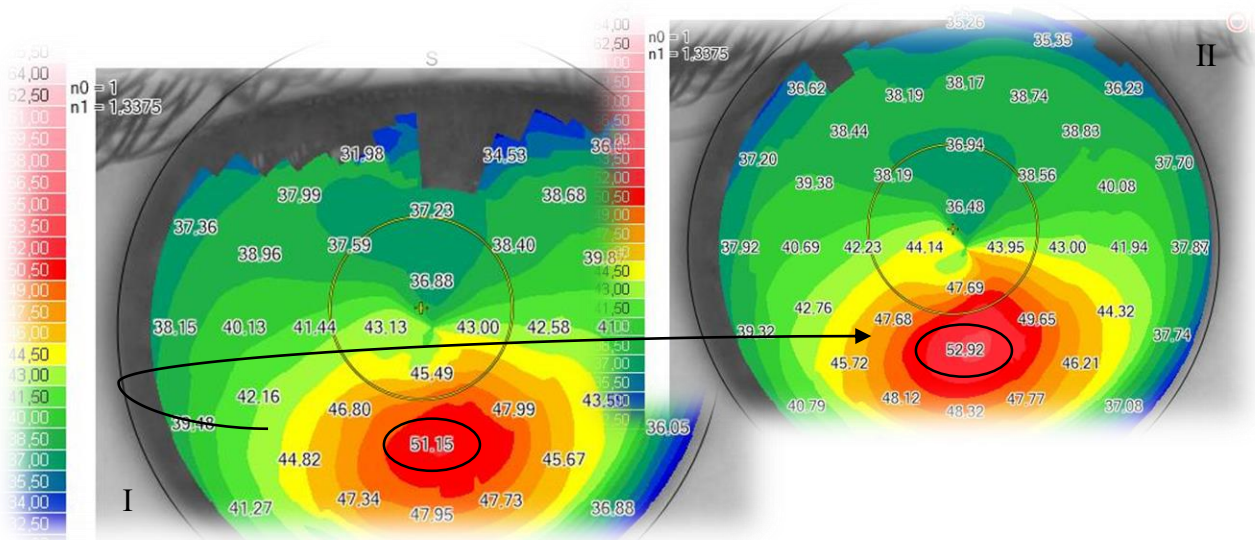


Figura 6.4 – Mappa topografica sagittale anteriore caso C: maggio (I), giugno(II)

Il paziente considerato è stato sottoposto a topografia corneale a maggio presentando un indice di curvatura corneale di 51.15 D che è peggiorato a 52.92 D in un solo mese, motivo per il quale il giovane soggetto è stato sottoposto a cross-linking dopo pochi giorni.

Possiamo osservare come nel caso C, trattandosi di un soggetto di soli 19 anni, la progressione della patologia si presenti molto più veloce rispetto ai due casi precedenti, relativi a pazienti di età più avanzata.

- Caso D (Figura 6.5)

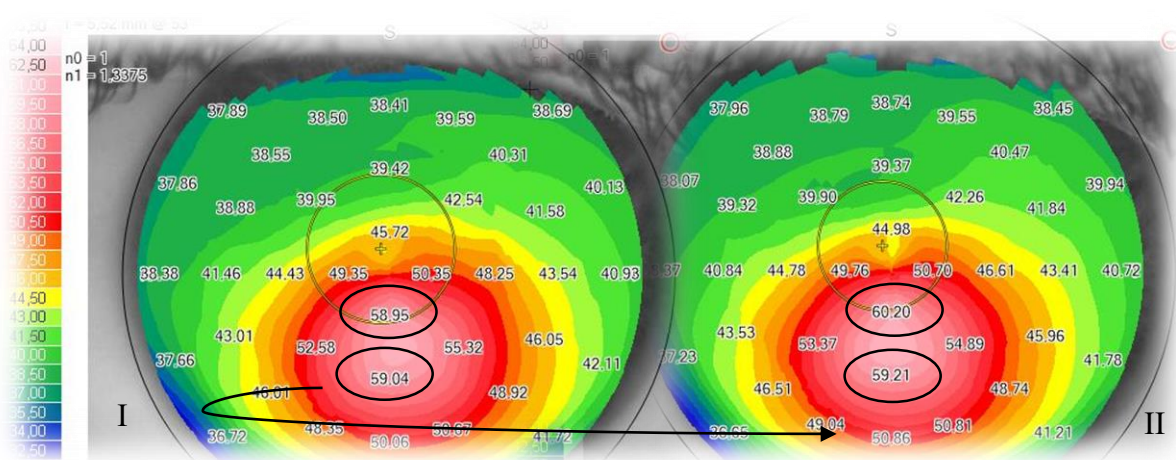


Figura 6.5 – Mappa topografica sagittale anteriore caso D: maggio (I), giugno(II)

Il paziente considerato è stato sottoposto a topografia corneale a maggio presentando un indice di curvatura corneale pari a 59.04 D che è peggiorato a 60.20 D in un solo mese.

Analogamente al caso precedente, il giovane soggetto di soli 24 anni ha manifestato un peggioramento tempestivo della patologia che, associato ad un indice particolarmente elevato, ha portato a rendere l'intervento imminente.

7. Il cross-linking del collagene corneale

Nelle cornee patologiche soggette a sfiancamento, le molecole, che legano uno strato di lamelle dello stroma corneale ad un altro, sono in numero minore o a maturazione incompleta.

Il cross-linking (CXL) è un'innovativa terapia che consente di formare legami incrociati interlamellari tra le fibre corneali in modo da ridurne la flaccidità e arrestare la progressione della patologia per un tempo variabile da individuo a individuo.

Questa tecnica parachirurgica sfrutta una sostanza innocua e fotosensibilizzante, la Riboflavina, nota come vitamina B2, per innescare una reazione chimica all'interno dello stroma corneale grazie alla sua azione sinergica con la luce ultravioletta di tipo A ^[7.1] emessa da una lampada appositamente studiata per questo scopo.

La reazione chimica fotodinamica di polimerizzazione del collagene dello stroma corneale comporta un moltiplicarsi di legami tra le sue fibre che diventano più spesse, maggiormente ordinate e notevolmente più resistenti a stimoli meccanici e chimici (Figura 7.1).

Man mano che le lamelle corneali linkate sono sostituite dall'organismo a causa del normale rinnovamento tissutale, la patologia corneale ectasica potrebbe riaccendersi, ma il trattamento può essere ripetuto dopo alcuni anni.

Risulta intuitivo come quanto prima si proceda alla stabilizzazione della patologia, tanto prima si possano prevenire gravi danni alla visione, evitando una futura chirurgia importante come può essere quella di un trapianto oppure consentendo di eseguire una chirurgia più leggera come quella di un trapianto lamellare invece di uno perforante.

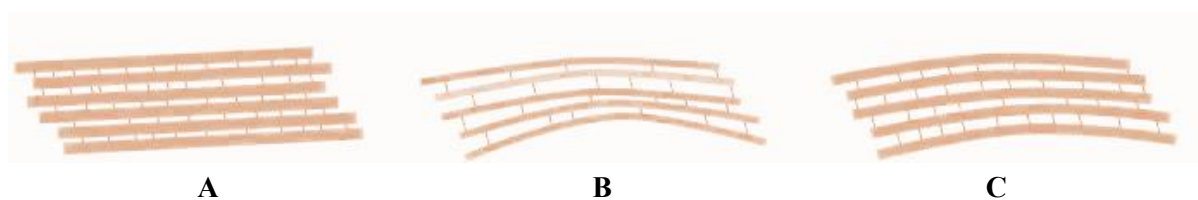


Figura 7.1 – *A. Cornea sana B. Cornea affetta da cheratocono: le fibre sono assottigliate e i legami ridotti C. Cornea affetta da cheratocono dopo l'intervento di cross-linking: rimane deformata ma risulta irrobustita*

[7.1] I raggi UV-A costituiscono circa il 95 % di tutta la radiazione UV e hanno una lunghezza d'onda elevata. Penetrano negli strati più profondi dei tessuti alterando elastina e collagene, i quali conferiscono elasticità e compattezza ai tessuti, e contribuiscono alla produzione di radicali liberi, molecole responsabili dell'invecchiamento cellulare.

7.1 Vitamina B2 ed emettitore UV-A: sicurezza di intervento

Il cross-linking induce l'aumento dei legami interfibrillari, del diametro e del numero delle fibre collagene nello stroma corneale anteriore e intermedio a circa 300 micron di profondità senza alcun danno endoteliale.

Fin dall'inizio della ricerca su questa tecnica di intervento, la sicurezza è stata posta al centro dell'attenzione in modo da sviluppare un metodo clinicamente applicabile per utilizzare una polimerizzazione altamente localizzata a livello corneale riducendo al minimo l'esposizione delle strutture circostanti dell'occhio.

Essenziali per il raggiungimento dell'obiettivo si sono verificati essere:

- La durata dell'intervento che non dovrebbe essere troppo lunga,
- La trasparenza della superficie corneale che non dovrebbe subire variazioni,
- L'effetto reticolante che dovrebbe includere solo la cornea in modo da evitare danni a endotelio, lente e retina,
- La sorgente luminosa che dovrebbe fornire un'irradiazione omogenea.

La Riboflavina è una sostanza non tossica e fotosensibilizzante che, in combinazione con luce ultravioletta ad una precisa potenza e ad una fissa lunghezza d'onda, è in grado di determinare un effetto fotopolimerizzante del collagene corneale (Figura 7.2, pagina seguente), oltre a proteggere le strutture posteriori dello stroma dalla fotostimolazione stessa costituendo un agente bloccante per i raggi UV.

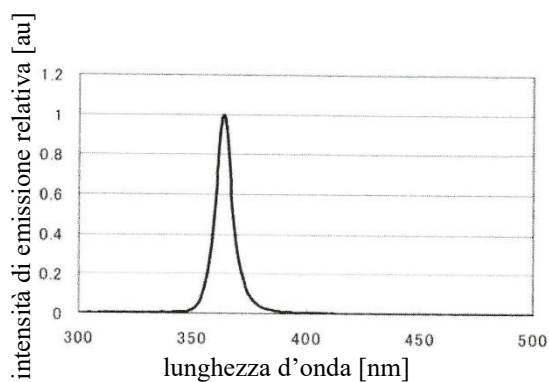


Figura 7.3 – Spettro di emissione dei raggi UV

(Figura 7.3), che corrisponde ad uno dei picchi massimi di assorbimento della Riboflavina.

La molecola in questione è uno dei più potenti produttori di radicali liberi di ossigeno, necessari per il cross-linking fotoossidativo. Poiché la radiazione UV è efficace unicamente nelle aree dove è avvenuto l'assorbimento di vitamina B2, è auspicabile che l'irradiazione venga assorbita all'interno dello stroma corneale. L'elevato assorbimento è ottenuto dalla selezione di una lunghezza d'onda della luce UV a 370 nm

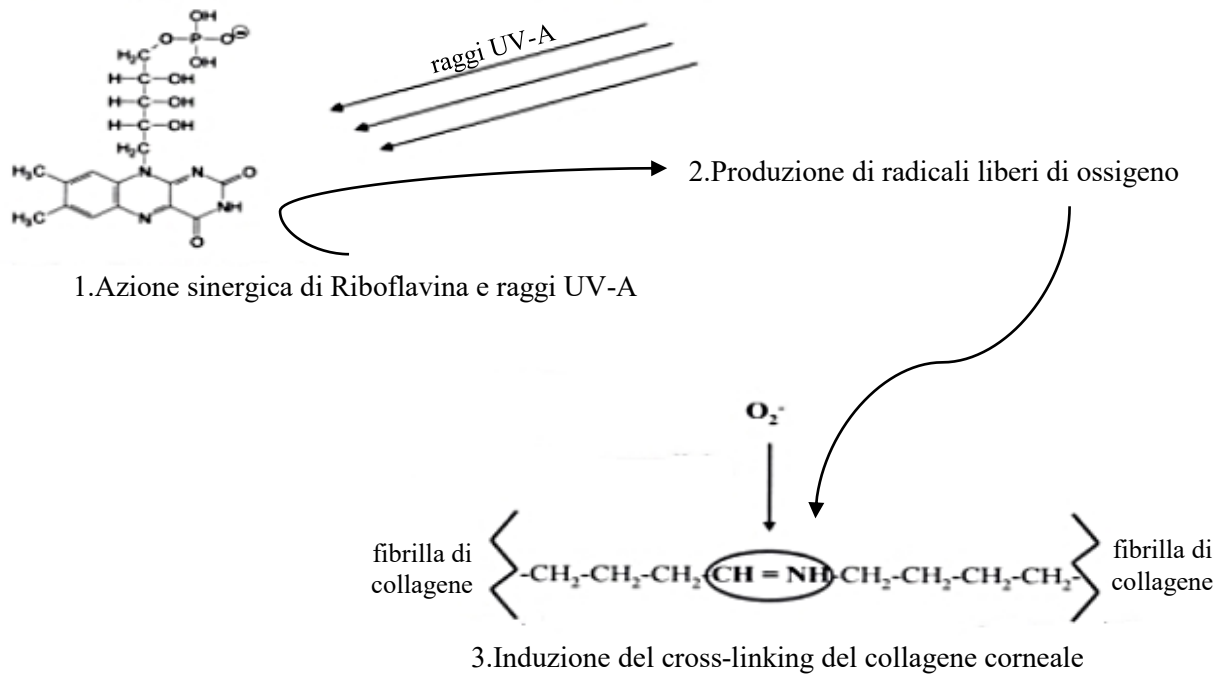


Figura 7.2 – Effetto combinante del trattamento Riboflavina/UV-A

Per l'assorbimento della luce ultravioletta nella cornea è inoltre rilevante che la concentrazione della soluzione applicata superficialmente sia dello 0.1 % e vi sia un controllo del decorso temporale del processo diffusivo: la Riboflavina deve diffondersi nello stroma corneale e questo processo richiede un certo tempo.

L'epitelio intatto agisce come una barriera che inibisce la diffusione della molecola avente peso molecolare 376.67 g/mol.

Per questo motivo la tecnica di CXL standard prevede che l'epitelio venga rimosso dall'area di trattamento prevista in modo da rimuovere una barriera nei confronti della diffusione e accelerare la saturazione del tessuto stromale corneale.

In alternativa, l'innovativa tecnica di CXL con imbibizione tramite iontoforesi prevede di favorire la diffusione grazie all'utilizzo di corrente a bassa intensità.

In entrambi i casi la vitamina B2 diffonde attraverso la cornea e si forma un gradiente di concentrazione.

Sebbene la più alta concentrazione sia raggiunta nello stroma anteriore, dopo poco una concentrazione sufficiente si raggiunge anche in quello posteriore. Solo una piccola parte dei raggi UV penetra attraverso la cornea e di conseguenza le strutture oculari più profonde come la lente o la retina sono protette da potenziali rischi di formazione di radicali liberi.

Occorre che la cornea risulti essere completamente satura perché si possa iniziare l'irradiazione.

Dopo che la vitamina B2 ha attraversato la cornea entra anche nella camera anteriore; qui l'umore acqueo senza Riboflavina non ha alcun assorbimento rilevante a 370 nm ma inizia a contenerne dopo circa 5 minuti di esposizione alla vitamina.

Solo un'area circolare di 9 mm di diametro ($r = 4.5$ mm) viene esposta a luce ultravioletta con lunghezza d'onda di 370 ± 5 nm, utilizzando una potenza di irradiazione per unità di area di 10 mW/cm^2 (100 W/m^2) per un tempo di nove minuti (540 s). L'alternativa, utilizzata da altri centri nei quali si effettua l'intervento di cross-linking, prevede di utilizzare una potenza di 3 mW/cm^2 per un tempo totale di 30 minuti.

In entrambe le casistiche questo si traduce in una densità di dose per area di superficie corneale considerata di $5.4 \cdot 10^4 \text{ J/m}^2$ ($5.4 \text{ J/cm}^2 = 540 \text{ s} \cdot 10 \cdot 10^{-3} \text{ W/cm}^2$), corrispondente al vettore di Poynting ^[7.2], al quale si associa una dose totale di 3.4 J ($5.4 \text{ J/cm}^2 \cdot \pi r^2$).

Per la legge di Lambert-Beer ^[7.3] si produce una riduzione dell'irradianza dovuta all'assorbimento dello stroma di 400 micron di spessore contenente Riboflavina.

Pertanto, a causa della molecola che protegge tutte le strutture posteriori allo stroma corneale, queste risultano teoricamente esposte ad una densità di dose residua inferiore a 1 J/cm^2 , come raccomandato dalle linee guida UV.

Per quanto riguarda i danni fotochimici dovuti ai radicali liberi, la soglia di danno per le cellule endoteliali risulta essere 0.35 mW/cm^2 mentre in uno stroma corneale di 400 micron saturo di Riboflavina l'irradianza a livello endoteliale risulta essere di circa 0.18 mW/cm^2 , corrispondente ad un fattore due volte più piccolo rispetto alla soglia di danno.

Tutte le considerazioni fatte sulla sicurezza si basano su un'irradianza omogenea nel campo di applicazione dei raggi UV-A; tuttavia, se sono presenti disomogeneità ottiche come i punti caldi, le soglie di danno possono essere superate localmente portando a danni endoteliali localizzati, nonostante l'irradiazione media risulti essere inferiore a 10 mW/cm^2 .

Le sorgenti clinicamente impiegate devono quindi garantire una perfetta omogeneità dell'irraggiamento attraverso l'area irradiata.

Lo scopo dell'effetto biomeccanico è il raggiungimento della rigidità di una cornea cheratonica simile a quella normale in quanto quella patologica risulta essere rigida circa il 70 % di una

[7.2] In fisica il vettore di Poynting è una grandezza vettoriale che descrive il flusso di energia (per unità di superficie per unità di tempo) associato alla propagazione del campo elettromagnetico; è definito come la quantità di irradianza trasportata dalla radiazione elettromagnetica.

[7.3] In ottica la legge di Lambert-Beer è una relazione empirica che correla la quantità di luce assorbita da un mezzo alla natura chimica, alla concentrazione e allo spessore del mezzo attraversato secondo la formula $I_1/I_0 = e^{-kl} = T = e^{-A}$, dove I_0 è l'intensità della luce incidente, la quale viene in parte assorbita dal mezzo stesso e in parte trasmessa con intensità residua I_1 , k è il coefficiente di attenuazione tipico del mezzo e dipendente dalla lunghezza d'onda e l lo spessore; T rappresenta la trasmittanza e A l'assorbanza.

sana.

Dal momento che un collagene fortemente reticolato inibirebbe il ripopolamento cellulare, lo scopo dell'intervento non deve essere quello di indurire la cornea in modo estremo; per questo motivo si sceglie un'irradiazione a bassa potenza in modo da aumentare la stabilità della rete di collagene reticolato entro determinati limiti.

Verosimilmente i cheratociti stromali anteriori sono i responsabili dei processi degradativi e della produzione di una matrice extracellulare anomala, alla base dello sfiancamento corneale e della progressione del cheratocono.

È istologicamente dimostrato che avvenga una scomparsa dei cheratociti dello stroma anteriore ed intermedio per apoptosi fotoindotta, seguita da un graduale ripopolamento da parte dei cheratociti profondi.

La soppressione indotta di queste cellule metabolicamente alterate, associata all'aumento dei legami inter-fibrillari, all'incremento dei diametri fibrillari e all'effetto anti-collagenasico possono ragionevolmente essere alla base dell'efficacia di trattamento.



Figura 7.4 – Emettore UV-A ottimizzato per la procedura di cross-linking

L'emettitore UV-A (Figura 7.4) dispone di una micro-telecamera a colori integrata nella testa ottica che consente un controllo in tempo reale della procedura chirurgica mediante monitor LCD (1). La testa ottica (2), dalla quale avviene l'emissione, dispone inoltre di un led a banda stretta per l'emissione UV, un diaframma variabile da 4 a 11 mm per cambiare l'area irradiata mantenendo costante la densità di potenza a 10 mW/cm^2 , un sistema di collimazione a 2 led rossi per una focalizzazione precisa e un led verde di fissazione per il paziente.

La struttura ha un braccio autobilanciato (3) dotato di base (4) e stativo su ruote (5) per un utilizzo molto confortevole, un comando a pedale (6) e un'ampia distanza di lavoro, pari a 54 mm, per consentire un maggiore spazio di manovra.

Il mono led di emissione fornisce l'energia richiesta dall'intervento con una uniformità superiore al 90 % su una superficie fino a 11 mm di diametro.

È fondamentale che la potenza di emissione venga verificata prima di ogni intervento con l'apposito misuratore in modo da assicurarsi che cada in un range di $10 \text{ mW/cm}^2 \pm 10\%$ (Figura 7.5).



Figura 7.5 – Verifica della potenza di emissione

7.2 Tecniche di intervento

Dal momento che l'effetto cross-linkante sul collagene si ottiene attraverso l'interazione dei raggi ultravioletti con la molecola fotosensibilizzante di Riboflavina, di grande importanza

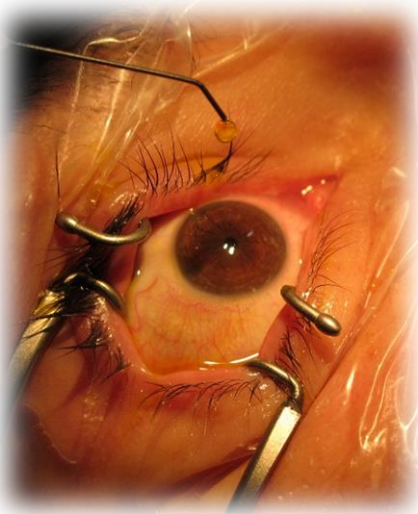


Figura 7.6 – Ottimale penetrazione di Riboflavina nello stroma corneale ottenuta mediante tecnica epi-off

nello sviluppo delle procedure di cross-linking è stata la ricerca della migliore metodologia per ottenere una massimale penetrazione di tale molecola nello stroma corneale.

La tecnica standard di cross-linking è quella che viene definita 'epi-off' ed è quella maggiormente validata in Letteratura; essa prevede la rimozione dell'epitelio corneale prima dell'inizio del trattamento.

Nonostante questa strategia sia quella che garantisce il raggiungimento delle maggiori concentrazioni di Riboflavina all'interno dello stroma corneale (Figura 7.6), essa è legata ad eventuali complicanze come

maggior dolore durante l'intervento e nel post-operatorio e l'insorgenza di infezioni o di cicatrizzazioni anomale.

Con l'obiettivo di superare queste problematiche, è stata proposta la procedura 'epi-on' o transepiteliale, mediante la quale la molecola di Riboflavina è stata arricchita di specifici enhancer che ne consentono il passaggio attraverso l'epitelio corneale. Nonostante ne risulti come notevole vantaggio l'assenza di complicanze, la concentrazione stromale di vitamina B2 risulta notevolmente ridotta rispetto alla tecnica tradizionale.

È stata introdotta quindi la procedura di iontoforesi applicata al cross-linking, definita 'i-epi-on'. Sfruttando l'azione di un campo elettrico di minima potenza, si riesce ad incrementare notevolmente la penetrazione di Riboflavina all'interno della cornea mantenendo i vantaggi della tecnica 'epi-on', dal momento che l'epitelio corneale non viene rimosso.

Negli anni, oltre alle tecniche di imbibizione della Riboflavina, anche quelle di irraggiamento stanno subendo evoluzioni che permettono di ridurre i tempi di esecuzione ed aumentare la potenza dei raggi ultravioletti utilizzati.

Di fondamentale importanza è quindi l'individuazione della migliore combinazione tra tecniche di imbibizione e strategie di irraggiamento che possano consentire una maggiore efficacia clinica associata ad una massima sicurezza dell'intervento.

Vengono in seguito analizzate in dettaglio le due tecniche di intervento utilizzate presso l'Azienda Ospedaliera Nazionale di Alessandria.

7.1.1 Cross-linking standard con disepitelizzazione (epi-off)

La tecnica standard è molto semplice e la durata dell'intervento non è molto lunga: da 25 a 45 minuti a seconda del tipo di emettitore UV-A che viene utilizzato (10 mW/cm² oppure 3 mW/cm²).

L'occhio affetto da cheratocono viene anestetizzato e, mantenendolo aperto con l'ausilio del blefarostato, si procede alla rimozione dell'epitelio corneale mediante un'apposita spatola.

Questo passaggio è di fondamentale importanza per consentire alla Riboflavina di penetrare correttamente all'interno dello stroma.

Dopo che la cornea è stata imbibita con la vitamina B2, somministrata goccia a goccia, essa viene esposta all'azione dei raggi ultravioletti di tipo A in modo che i legami tra le fibre collagene si possano formare in grande quantità e uniformemente.

Al termine del trattamento l'occhio viene medicato e viene applicata una lente a contatto morbida in modo da ridurre il dolore e favorire una corretta guarigione della cornea che, avendo un epitelio che si rigenera rapidamente, nel giro di pochi giorni sarà nuovamente ben formata.

Nel caso in cui venga utilizzato un emettitore UV-A a 10 mW/cm^2 , come per i pazienti trattati ad Alessandria, verrà effettuato un unico ciclo di irradiazione continuo della durata di 9 minuti mentre con un emettitore UV-A a 3 mW/cm^2 si effettueranno sei cicli di irradiazione in successione di 5 minuti ciascuno.

Indicazioni e controindicazioni

Indicazioni elettive:

- Cheratocono al primo, secondo o terzo stadio evolutivo
- Età del paziente > 10 anni
- Progressione clinica e strumentale (refrattiva, topografica, pachimetrica, aberrometrica e confocale) negli ultimi 6 - 12 mesi
- Spessore corneale $\geq 400 \mu\text{m}$ in thinnest point
- Cornea trasparente biomicroscopicamente e confocalmente (assenza di Strie di Vogt marcate alla biomicroscopia e microstrie reticolari all'esame confocale)

Indicazioni non elettive:

- Curvatura corneale $> 53 - 55 \text{ D}$
- Strie di Vogt (anche lievi)
- Ametropia residua biometrica e anisometropica
- Intolleranza alle lenti corneali
- Cheratocono non evolutivo in pazienti con scarsa compliance alla correzione ottica
- Peggioramento soggettivo non strumentalmente evidente
- Ridotta compliance del paziente

Controindicazioni:

- Spessore corneale in thinnest point $\leq 400 \mu\text{m}$ (concreto rischio che la radiazione UV-A danneggi l'endotelio in modo irreversibile)
- Cicatrici corneali centrali con grave diminuzione della vista
- Stabilità clinico-strumentale

Procedura di intervento

Viene descritta ora la procedura standard, da seguire fedelmente per l'ottenimento della migliore efficacia di intervento.

1. Instillazione di Pilocarpina 2% (1 goccia 30 minuti prima dell'intervento per indurre una miosi serrata)
2. Instillazione di anestetico topico (Lidocaina o Novesina) a partire da 15 minuti prima del trattamento (1 goccia ogni 4 minuti per 4 volte) per ridurre al minimo il fastidio
3. Controllo dell'emissione dell'emettitore UV-A, la quale deve rientrare all'interno di un preciso range (potenza \pm 10%)
4. Assunzione della posizione clinostatica adeguata da parte del paziente
5. Instillazione di Iodopovidone 5% per 3 minuti
6. Posizionamento del paziente sotto al microscopio operatorio e collocazione del blefarostato a vite (Figura 7.7)



Figura 7.7 - Collocazione del blefarostato

7. Marcatura epiteliale e disepitelizzazione fino ad 1 mm dal limbo (circa 9 mm di diametro) con spatola semi-tagliente (Figura 7.8)



Figura 7.8 - Disepitelizzazione

8. Instillazione di 1 goccia di collirio a base di Riboflavina 0,1 % ogni 1 - 2 minuti per 13 - 15 minuti sulla cornea disepitelizzata (Figura 7.9)

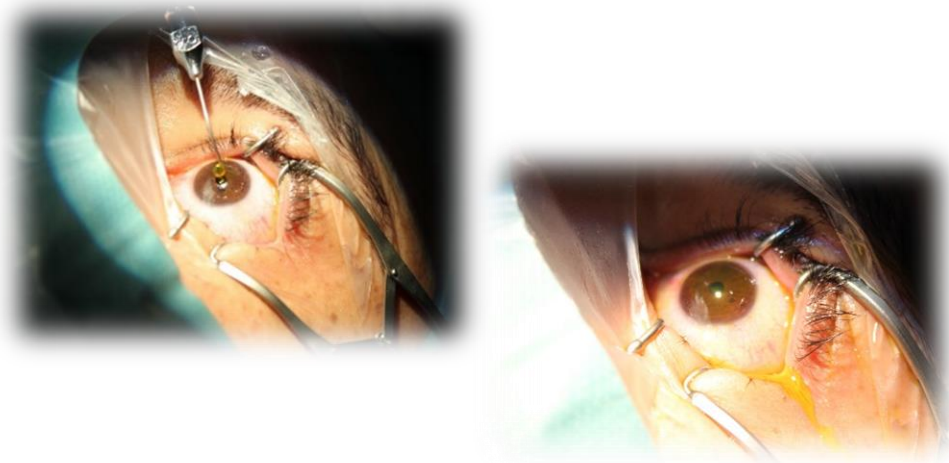


Figura 7.9 – Instillazione di Riboflavina

9. Posizionamento della testa ottica dell'emettitore sopra la cornea e messa a fuoco dell'emissione aiutandosi con la collimazione dei due spot rossi
10. Controllo del diaframma: l'ampiezza dello spot luminoso UV-A deve essere tra 8 e 9 mm di diametro
11. Instillazione di un'ulteriore goccia di "anestetico topico" (monodose) prima di iniziare il trattamento UV-A
12. Inizio dell'irradiazione UV-A (Figura 7.10)



Figura 7.10 – Irradiazione UV-A

A fine intervento occorre effettuare un lavaggio della superficie oculare con soluzione sterile, medicare con un collirio antibiotico e posizionare una LAC terapeutica che andrà rimossa dopo 3 - 4 giorni.

Potrebbero essere consigliati alcuni integratori che favoriscano un più rapido recupero delle funzioni e saranno fissate alcune visite di controllo con cadenza stabilita.

7.1.2 Cross-linking transepiteliale con imbibizione tramite iontoforesi (i-epi-on)

La iontoforesi (da *ióntos* = ione e *phòresis* = trasporto) è una tecnica non invasiva che consiste nel trasferimento unidirezionale di molecole fornite di carica ionica all'interno dei tessuti da trattare, grazie ad un campo elettrico a bassa intensità.

La procedura del cross-linking transepiteliale combinata con iontoforesi consente di superare la mancanza di permeabilità corneale alla Riboflavina e permette di ottenere una adeguata concentrazione e distribuzione intrastromale di questa sostanza senza la necessità di rimuovere l'epitelio, prima di procedere all'irradiazione UV-A.

Farmaci polarizzati vengono applicati agli elettrodi secondo la loro polarità: farmaci di polarità positiva saranno applicati all'elettrodo positivo e farmaci di polarità negativa all'elettrodo negativo, mentre l'altro polo viene posto su una zona limitrofa al distretto da trattare; questo consente di raggiungere concentrazioni notevolmente superiori (fino 50 - 100 volte) rispetto alla permeazione passiva.

La Riboflavina (Figura 7.11) si presta come candidato perfetto per il basso peso molecolare (376,36 Da), carica negativa a Ph fisiologico ed elevata solubilità in acqua.

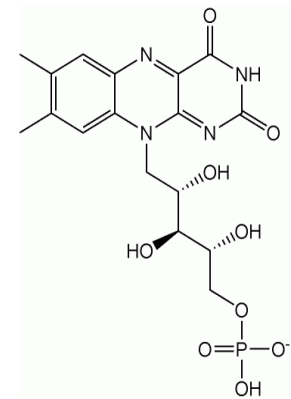


Figura 7.11 – Struttura chimica della Riboflavina

Il trattamento oculare CXL che sfrutta la iontoforesi viene effettuato mediante l'applicazione sul paziente di due elettrodi collegati ad un generatore di corrente continua (Figura 7.12).

L'elettrodo principale (catodo, polo -) è contenuto in un anello in gomma che viene applicato sulla cornea da trattare, l'altro consiste in una patch da posizionare sulla fronte del paziente.

Il flusso di corrente tra i due elettrodi consente alla formulazione di Riboflavina di penetrare rapidamente nello stroma corneale attraverso l'epitelio integro.

Per l'irradiazione, come nella tecnica precedente, si possono utilizzare due alternative.

Nel caso in cui venga utilizzato un emettitore UV-A a 10 mW/cm², come nei casi trattati per stilare questo elaborato, si effettuerà un unico ciclo di irradiazione continuo della durata di 9 minuti. Nel caso di un emettitore UV-A a 3 mW/cm² verranno invece effettuati sei cicli di irradiazione in successione di 5 minuti ciascuno.

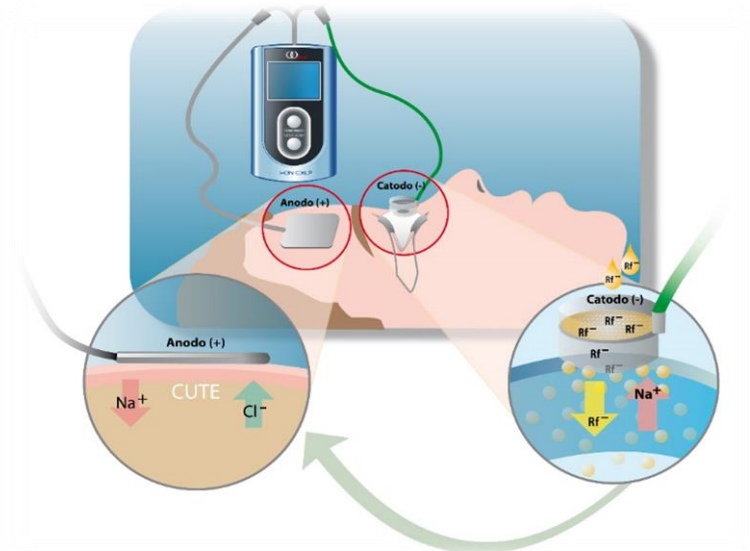


Figura 7.12 – Applicazione degli elettrodi sul paziente per trattamento CXL i-epi-on

Indicazioni e controindicazioni

Indicazioni elettive:

- Cheratocono al primo, secondo o terzo stadio evolutivo
- Età del paziente > 10 anni
- Progressione clinica e strumentale (refrattiva, topografica, pachimetrica, aberrometrica e confocale) negli ultimi 6 - 12 mesi
- Spessore corneale > 350 μm in thinnest point
- Cornea trasparente biomicroscopicamente e confocalmente (assenza di Strie di Vogt marcate alla biomicroscopia e microstrie reticolari all'esame confocale)

Indicazioni non elettive:

- Cheratocono non evolutivo in pazienti con scarsa compliance alla correzione ottica
- Curvatura corneale < 60 D
- Strie di Vogt (anche lievi)
- Peggioramento soggettivo non strumentalmente evidente in pazienti intolleranti alla correzione ottica temporale o a contatto
- Ridotta compliance del paziente

Controindicazioni:

- Spessore corneale in thinnest point $\leq 350 \mu\text{m}$ (concreto rischio che la radiazione UV-A danneggi l'endotelio in modo irreversibile)
- Cicatrici corneali centrali

- Stabilità clinico-strumentale

Procedura di intervento

Viene analizzata ora la procedura di CXL mediante imbibizione con iontoforesi, in modo da individuarne analogie e differenza con quella standard.

A partire da 3 giorni prima dell'intervento si procede con l'instillazione nell'occhio da trattare di un antibiotico monodose (1 - 2 gocce, 3 volte al giorno).

La preparazione del paziente prosegue direttamente in sala operatoria attraverso i seguenti passaggi:

1. Instillazione di Pilocarpina 2% (1 goccia 30 minuti prima dell'intervento per indurre una miosi serrata)
2. Instillazione di anestetico topico (Lidocaina o Novesina) a partire da 15 minuti prima del trattamento (1 goccia ogni 4 minuti per 4 volte) per ridurre al minimo il fastidio
3. Pulizia della zona perioculare con Povidone Ioduro
4. Irrigazione della superficie oculare con soluzione antisettica per uso oftalmico
5. Lavaggio con soluzione salina

Di fondamentale importanza è un'accurata detersione della fronte del paziente, in modo da poterci applicare l'elettrodo positivo (Figura 7.13) e l'utilizzo del blefarostato per tenere dilatato l'occhio (Figura 7.14).

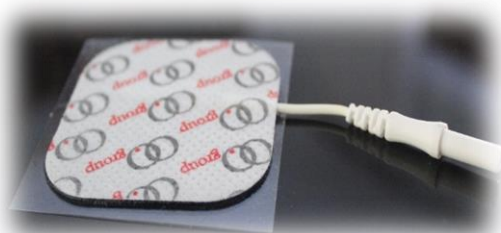


Figura 7.13 – Elettrodo positivo



Figura 7.14 – Applicazione dell'elettrodo positivo e del blefarostato



Figura 7.15 – Applicatore per iontoforesi

Posizionare quindi l'applicatore per iontoforesi (Figura 7.15), che costituisce l'elettrodo negativo, sulla cornea da trattare; la posizione che si raccomanda è quella a "T" in cui i due tubi siano disposti in posizione naso-temporale e la connessione del cavo sia rivolta verso la fronte. Per verificare la corretta posizione dell'applicatore occorre guardare il centro del pozzetto in quanto cornea e applicatore devono essere concentrici l'un l'altro.

Tenendo leggermente premuto l'applicatore sulla cornea, effettuare un'aspirazione con una siringa, connessa all'applicatore mediante un tubicino, pari ad almeno 2 ml e chiudere il morsetto di arresto per creare un vuoto.

Occorre verificare che l'applicatore sia fissato in modo saldo alla cornea, in caso contrario sarà necessario ripetere le precedenti operazioni.

Collegare quindi i cavi degli elettrodi al generatore, che deve essere spento.

Aspirare con una siringa, provvista di opportuno ago, la soluzione di Riboflavina e riempire l'applicatore fino a che il livello della soluzione risulti essere sopra alla griglia (Figure 7.16 e 7.17).

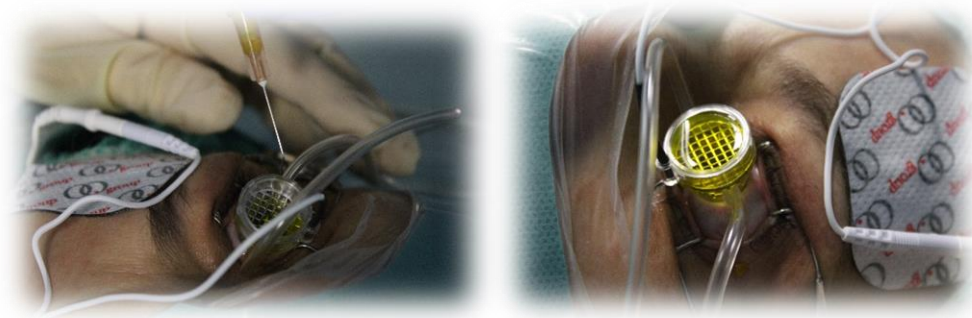


Figure 7.16 e 7.17 – Riempimento dell'applicatore per iontoforesi

Occorre assicurarsi che la griglia dell'elettrodo sia ricoperta dalla soluzione di Riboflavina per tutta la durata della procedura e che non si formino bolle d'aria nell'applicatore durante l'instillazione della soluzione, in questo modo si riesce a garantire un passaggio di corrente regolare.

Dopo aver acceso il generatore di corrente e selezionato 1 mA come intensità avrà inizio la procedura iontoforetica, la quale durerà 5 minuti e permetterà di ottimizzare la penetrazione del principio attivo all'interno del tessuto corneale (Figura 7.18).

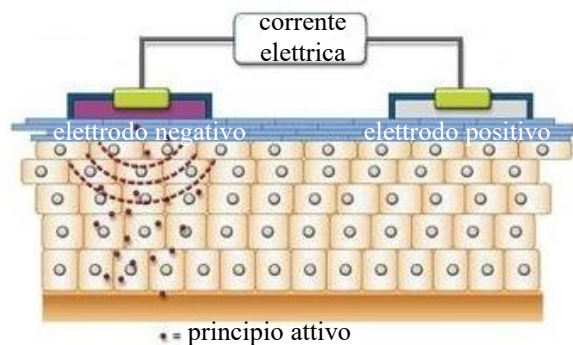


Figure 7.18 – Procedura iontoforetica

Terminata la procedura, con una siringa inserita nel connettore, viene aspirato il residuo di Riboflavina e, aprendo il morsetto di arresto per interrompere il vuoto, si rimuove l'applicatore dalla cornea del paziente.

A questo punto, come per la tecnica epi-off, è necessario posizionare la testa ottica dell'emettitore sopra la cornea e mettere a fuoco l'emissione aiutandosi con la collimazione dei due spot rossi (Figura 7.19); occorre controllare che il diaframma sia compreso tra 8 e 9 mm per poi procedere con l'irradiazione UV-A (Figura 7.20).



Figure 7.19 e 7.20 – Messa a fuoco ed emissione UV-A

A fine intervento occorre effettuare un lavaggio della superficie dell'occhio con soluzione salina sterile ed è fortemente consigliata l'applicazione di una LAC terapeutica, da tenere pochi giorni.

Potrebbero essere prescritti inoltre alcuni integratori che favoriscono un più rapido recupero delle funzioni e saranno fissate alcune visite di controllo con cadenza stabilita.

7.1.3 Confronto epi-off e i-epi-on

Le due diverse tecniche di cross-linking vengono impiegate a seconda del caso clinico e della scelta terapeutica del medico, auspicando ad una maggiore efficacia dell'intervento stesso.

Nonostante la Letteratura prediliga la tecnica standard, la procedura iontoforetica presenta alcuni vantaggi.

In primis, non implicando una disepitelizzazione, rappresenta una tecnica meno invasiva che accorcia i tempi di intervento, di recupero e consente di trattare cornee più sottili di 400 micron, oltre che implicare un dolore di minore intensità per il paziente e di conseguenza consentendo un aumento della compliance.

La procedura iontoforetica risulta essere anche di elezione per operare l'arresto della progressione della patologia in quei pazienti nei quali risulta tardiva la riepitelizzazione,

predisposti all'insorgenza di cicatrici corneali e che presentano un maggiore rischio di infezione (diabetici).

Inoltre, avvalendosi di deboli correnti continue per veicolare efficacemente e rapidamente le molecole medicamentose all'interno dello stroma corneale, ne ottimizza la permeazione rispetto alla tecnica transepiteliale, la quale prevede invece una penetrazione passiva del principio attivo.

Si tratta quindi di una procedura che unisce i benefici della tecnica transepiteliale epi-on (assenza di cicatrici, infezioni e dolore) a quelli della tecnica standard epi-off (maggiore penetrazione stromale).

Considerazioni cliniche hanno dimostrato l'efficacia della procedura iontoforetica attraverso prove di biomeccanica corneale e l'incremento delle fibre collagene pari alla tecnica standard mediante microscopia a due fotoni; inoltre prove immunologiche e immunoistochimiche corneali hanno garantito la sicurezza sia per l'endotelio che per le fibre nervose.

Come verrà approfondito nel Capitolo 9, entrambi i campioni di pazienti operati presso l'Azienda Ospedaliera di Alessandria, trattati con epi-off oppure con i-epi-on, hanno manifestato un arresto tempestivo della progressione della patologia, presentando un netto miglioramento dell'acuità visiva già dai primi giorni post intervento; queste considerazioni permettono di confermare un'efficacia comparabile tra le due tecniche di intervento.

Nella fase post-operatoria di entrambe le tipologie di intervento, opportuni accorgimenti e un'attenta terapia sono fondamentali per ridurre il fastidio e accelerare il recupero.

Quando la tecnica utilizzata è quella epi-off, nei giorni successivi all'intervento si presentano un offuscamento visivo e un fastidio, che potrebbe arrivare al dolore, il quale causa una sensazione di corpo estraneo associato alla lacrimazione. Questo deriva dal fatto che la rimozione dell'epitelio comporta un'escoriazione della cornea che, in fase di guarigione, funziona in modo scorretto come lente, non consentendo quindi una visione ottimale.

Quando invece si tratta la patologia mediante iontoforesi, nelle prime 48 ore successive all'intervento si possono verificare lacrimazione, fotofobia, una leggera sensazione di corpo estraneo e un eventuale arrossamento dell'occhio.

La lente a contatto terapeutica, l'inserimento della quale è fortemente consigliato al termine di entrambe le tipologie di intervento, viene rimossa dopo 3 - 5 giorni e da allora la vista tende progressivamente a migliorare nel tempo.

Dopo la fase post-operatoria precoce la cornea tende ad assestarsi lentamente nel tempo, per cui sono necessari alcuni mesi per apprezzare al massimo il trattamento, anche se la visione torna a valori buoni entro qualche settimana.

Per questo motivo sono necessari ripetuti controlli e cure prolungate che vanno modulate in base ad opportuni rilievi clinici e strumentali.

Considerazioni sul collirio a base di Riboflavina 0.1 %

Il collirio a base di Riboflavina, agente cromoforo cross-linkante utilizzato nel CXL, è stato modificato con l'avanzare della ricerca al fine di rendere l'imbibizione più performante e più sicuro il successo del trattamento.

In particolare, il prodotto Ricrolin + costituisce un avanzamento tecnologico rispetto ai suoi due predecessori (Ricrolin e Ricrolin TE), per le sue caratteristiche, per la sua versatilità e per una maggiore capacità di imbibire in profondità il tessuto corneale (Tabella 7.1).

Questo risulta in una maggiore garanzia dell'effetto cross-linkante.

Tabella comparativa composizione*			
100 ml contengono (mg/100ml)			
	RICROLIN	RICROLIN TE	RICROLIN+
COMPONENTI			
Riboflavina	0,1	0,1	0,1
Destrano T500	20	15	-
TRIS (Trometamolo)	-	0,05	0,05
Sodio edetato	-	0,1	0,1
Sodio cloruro	0,116	-	-
Acqua purificata	q.b. a 100 ml	q.b. a 100 ml	q.b. a 100 ml
Soluzione tampone	Fosfato	Fosfato	Fosfato
CARATTERISTICHE			
Valore pH	7	7	7
Osmolarità	300 mOsm/l	144 mOsm/l	96 mOsm/l

*I valori riportati sono quelli di riferimento; eventuali variazioni saranno contenute entro i range di accettabilità stabiliti per il rilascio del prodotto e riportati nel fascicolo tecnico.

Tabella 7.1 – Tabella comparativa composizione

Le caratteristiche sostanziali del progresso tecnologico del Ricrolin + rispetto al Ricrolin e al Ricrolin TE sono l'assenza di Destrano e di Cloruro di Sodio (NaCl), la soluzione che risulta essere ipotonica e la presenza di enhancer, sostanze facilitanti la penetrazione.

Dalla letteratura e dalla pratica clinica si è a conoscenza che, a differenza delle soluzioni contenenti Destrano, quelle che non lo contengono ma sono ipotoniche e contenenti enhancer, non richiedono la disepitelizzazione corneale per avere un'efficace imbibizione dello stroma in quanto migliorano la farmacocinetica potenziando il passaggio attraverso le giunzioni intercellulari e producono un costante incremento dello spessore corneale rendendo l'intervento di CXL maggiormente sicuro e performante anche in presenza di cornee molto sottili.

Inizialmente il Ricrolin veniva utilizzato per il cross-linking mediante tecnica epi-off, il Ricrolin TE per la tecnica epi-on e il Ricrolin + per quella i-epi-on; tuttavia il dispositivo medico Ricrolin + (classe IIB) è attualmente da considerarsi unico nel suo genere sia per composizione che per possibilità di essere utilizzato in tutte e tre le principali tecniche di cross-linking oggi in uso.

Studi sperimentali condotti presso la fondazione Bietti di Roma (dott. Lombardo e coll.) hanno analizzato la diffusione (scattering) della Riboflavina prima e dopo il trattamento transepiteliale con iontoforesi in confronto al trattamento CXL standard.

La tecnica iontoforetica è risultata efficace nella distribuzione della vitamina B2 all'interno dello stroma corneale attraverso l'epitelio integro ed è stato dimostrato come, dopo l'illuminazione transepiteliale della cornea con lampada UV-A da 10 mW/cm^2 , la quantità di Riboflavina stromale sia adeguata per avere un efficace cross-linking corneale (Figura 7.21).

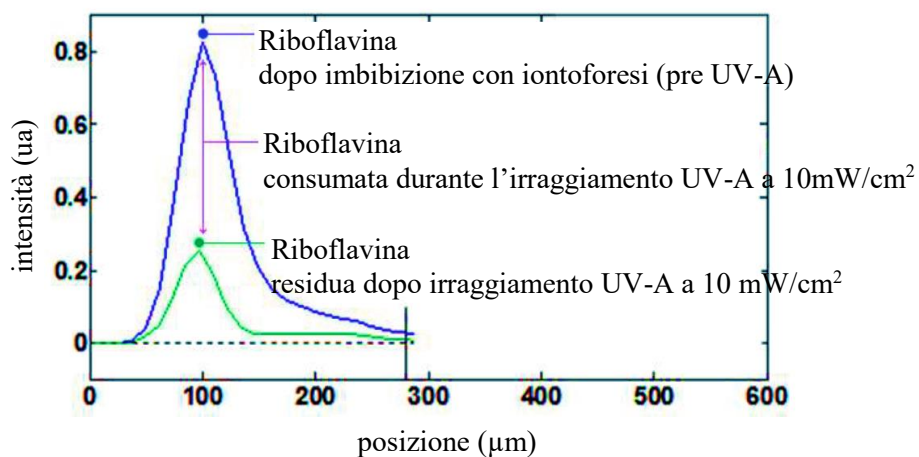


Figura 7.21 – Curve densitometriche della Riboflavina (i-epi-on)

La differenza tra la curva densitometrica ottenuta dopo l'imbibizione con iontoforesi (blu) e quella dopo CXL transepiteliale (verde) fornisce una stima della quantità di Riboflavina consumata durante l'irraggiamento. Permane un segnale residuo di scattering corneale rispetto al basale a dimostrazione che la quantità di molecola diffusa nello stroma mediante iontoforesi è più che adeguata per un efficace trattamento di cross-linking.

La procedura CXL standard ha dimostrato di impregnare lo stroma con una quantità di Riboflavina elevata, una parte della quale potrebbe avere un effetto schermo sull'irradiazione UV-A (Figura 7.22).

L'analisi dell'assorbanza corneale ha dimostrato come l'epitelio assorba in media il 20 % della radiazione UV-A e quindi risulti il responsabile del filtraggio di solo 1/5 dell'energia rilasciata alla cornea durante il trattamento di CXL transepiteliale.

Si osserva la densitometria corneale immediatamente dopo somministrazione di Riboflavina (blu) e dopo CXL standard (verde).

Dopo CXL standard, il segnale di scattering corneale è ancora saturato, ad eccezione che nello stroma intermedio oltre 150 micron.

Questo fa supporre che la prassi standard utilizzi un eccesso di farmaco per l'ottenimento di un risultato di intervento analogo alla tecnica i-epi-on.

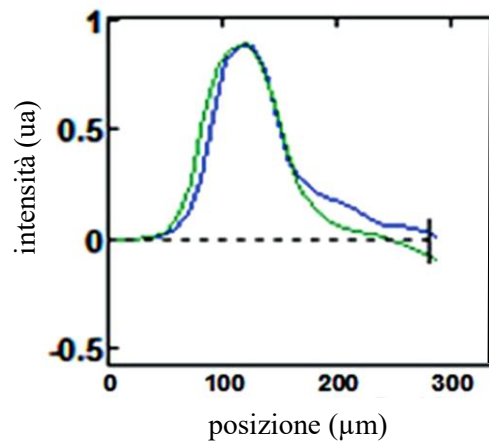


Figura 7.22 – Curve densitometriche della Riboflavina (epi-off)

7.3 Possibili complicazioni

Premettendo che il trattamento venga eseguito correttamente e che vengano rispettati i parametri riguardanti lo spessore corneale minimo, eventuali effetti citotossici del cross-linking risultano concentrati nella porzione anteriore della cornea a causa dell'elevato assorbimento dei raggi UV-A da parte della Riboflavina che ne attenua il passaggio ai livelli più profondi. Il massimo effetto cross-linkante si registra nei 300 micron dello stroma anteriore consentendo quindi di preservare l'endotelio, il cristallino e la retina.

Le complicanze post-intervento di CXL sono rare o molto rare.

Nonostante ciò, la letteratura riporta alcune segnalazioni principalmente relative alla tecnica standard, sebbene siano possibili in tutte le procedure di cross-linking.

Le complicazioni che si verificano possono essere precoci oppure tardive.

Complicanze precoci:

- Ustioni corneali dovute ad una scorretta irradiazione a causa del posizionamento della lampada UV-A o per una errata calibrazione dei raggi, da una scarsa protezione da Riboflavina oppure da difetti di impregnazione di quest'ultima
- Difetti e ritardi di riepitelizzazione a causa di una selezione inappropriata del paziente, per la presenza di occhio secco, di cornee irregolari o di malattie metaboliche
- Fatti infettivi superficiali a causa della soluzione di Riboflavina non sterile, carenza di asepsi intra-operatoria o carenza di norme di igiene nel post-operatorio
- Opacità corneali superficiali
- Reazioni allergiche ai colliri utilizzati

Complicanze tardive:

- Danno endoteliale
- Assottigliamento corneale (peggioramento della patologia)
- Edema corneale persistente
- Ipovisus
- Opacità stromali superficiali e profonde

8. Pressione oculare

Come accennato nel Capitolo 2, all'interno del globo oculare si distinguono una cavità anteriore e una posteriore (cavità vitrea).

La prima, più piccola, può essere suddivisa ulteriormente in due camere (anteriore tra iride e cornea e posteriore tra iride e cristallino) entrambe ripiene di umore acqueo, liquido; la seconda, più ampia, contiene l'umore vitreo, gelatinoso e trasparente (Figura 8.1).

Sia il corpo vitreo che l'umore acqueo contribuiscono alla stabilizzazione della forma e della posizione dell'occhio.

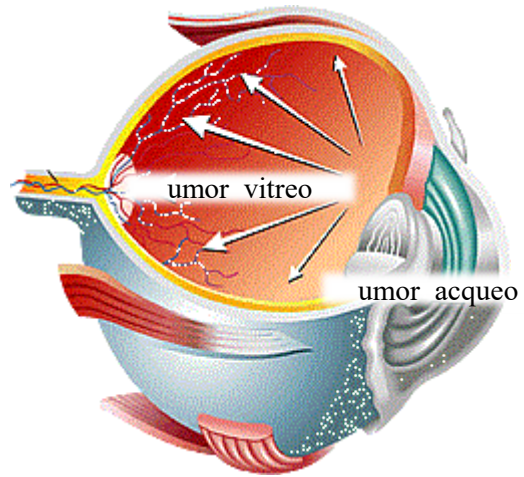


Figura 8.1 – Cavità del bulbo oculare

La pressione intraoculare (IOP) è mantenuta costante dall'equilibrio tra la continua produzione di umore acqueo e il drenaggio di una sua analoga quantità attraverso una complessa rete di cellule e tessuti situata nella camera anteriore; questa circolazione continua permette inoltre il trasporto di metaboliti e di sostanze di scarto.

L'umor vitreo non è invece coinvolto nella regolazione della IOP e ha un volume relativamente fisso.

L'umore acqueo viene prodotto come fluido interstiziale da meccanismi di secrezione attiva del corpo ciliare, scorre poi dalla camera posteriore sulla superficie del cristallino, supera l'iride e circola nella camera anteriore, dove viene infine rimosso.

La maggior parte del riassorbimento avviene mediante i pori di dimensioni progressivamente minori che costituiscono la rete trabecolare e le cellule che costituiscono il canale di Schlemm nell'angolo tra cornea e iride; quest'ultimo comunica direttamente con le vene episclerali e l'assorbimento di questa via dipende dal gradiente di pressione intraoculare.

Se queste zone di riassorbimento si ostruissero, la pressione inevitabilmente salirebbe; invece, in condizioni normali, il ciclo di produzione e riassorbimento consente il mantenimento di una IOP positiva, entro un limite massimo di 21 mmHg.

Diversi fattori possono influenzare transitoriamente il livello pressorio.

Un'alterazione patologica della IOP, invece, può avere conseguenze spiacevoli per la funzione visiva e può verificarsi senza che il paziente ne abbia consapevolezza.

8.1 Tonometria oculare

La tonometria oculare è la tecnica diagnostica più comunemente impiegata in oculistica per la quantizzazione del tono oculare ed esprime la misura in mmHg.

Il Gold Standard per la misurazione della pressione intraoculare è la tonometria ad appianazione di Goldmann, la quale prevede un contatto diretto dello strumento con la superficie oculare; un'alternativa, non accurata ed attendibile quanto la prima, è costituita dalla tonometria a soffio, per la quale non è invece necessario un contatto.

I valori ottenuti mediante tonometria devono essere rapportati ai risultati della pachimetria centrale che misura lo spessore corneale e nel caso venissero rilevate delle anomalie potrebbero essere necessari ulteriori esami per una conferma diagnostica.

Tonometria ad appianazione di Goldmann

La tonometria ad appianazione (Figura 8.2) può essere eseguita unicamente dal medico oculista in quanto prevede l'instillazione di collirio anestetico nell'occhio del paziente ed il contatto dello strumento con la superficie oculare.



Figura 8.2 – Tonometria ad appianazione

La pressione intraoculare viene desunta dalla forza meccanica che è necessaria per appianare temporaneamente una ridotta area circolare della cornea in zona centrale.

Per minimizzare il fastidio dovuto al contatto tra strumento e superficie oculare, è necessario che venga instillato un anestetico topico.



Figura 8.3 – Semicerchi e manopola per il rilevamento della IOP

Un piccolo ausilio a forma di semi-cono, monouso o prima adeguatamente disinfettato, viene montato sulla testa del tonometro e poi collocato contro la cornea. L'esaminatore utilizza un filtro blu per visualizzare due semicerchi verdi. La forza applicata alla testa del tonometro viene regolata tramite una manopola collegata ad una molla di tensione variabile fino

a quando i bordi interni dei semicerchi nel mirino si sovrappongono (Figura 8.3).

Quando un'area di cornea pari a 3.06 mm è stata appiattita, le forze opposte date dalla rigidità corneale e dal film lacrimale approssimativamente si equivalgono e quindi si elidono permettendo di determinare la pressione oculare della forza applicata.

Essendo una tecnica assolutamente mini invasiva è intrinsecamente imprecisa.

Il fattore che per eccellenza influenza una misura di questo tipo è lo spessore corneale in quanto varia la resistenza del tonometro: con una cornea spessa si ha una maggiore probabilità di sopravvalutazione della IOP mentre una cornea sottile implica prevalentemente il rischio di una sottovalutazione.

Tonometria a soffio

L'impulso di aria del tonometro a soffio, diretto sulla superficie corneale, riesce a determinarne una rapida appianazione, che consente il rilevamento della pressione intraoculare.

Questa tecnica è sicura in quanto nessun dispositivo viene a contatto con l'occhio e, pertanto, non è necessaria alcuna anestesia topica; tuttavia alcuni specialisti la considerano meno precisa rispetto a quella precedente.

Per i pazienti sottoposti a cross-linking, per i quali si sono volute monitorare le variazioni di pressione intraoculare prima e dopo il trattamento, è stato inevitabile usufruire di questa metodologia di rilievo in quanto un'ulteriore sollecitazione della cornea non era possibile, soprattutto nel caso in cui questa fosse stata disepitelizzata.

8.2 Variazioni di IOP e rischi associati

Per la corretta funzione dell'occhio e delle sue strutture, è importante che la pressione intraoculare venga mantenuta entro valori compresi tra 10 e 21 mmHg (valore medio pari a 15.5

mmHg con fluttuazioni di ± 2.75 mmHg) in modo da conservare le condizioni anatomiche ottimali per la rifrazione e quindi permettere una visione corretta.

Valori al di fuori di questo range vengono considerati sospetti; tuttavia, la gamma dei valori fisiologici è relativamente ampia ed è quindi opportuno fare considerazioni sull'individualità del caso.

Lievi cambiamenti dei livelli pressori sono normali e possono verificarsi da una stagione all'altra o durante il giorno e la notte: la variazione diurna in soggetti sani è compresa tra 3 e 6 mmHg, tende ad essere maggiore al mattino per diminuire nel corso della giornata, motivo per cui sarebbe opportuno effettuare le misurazioni a diversi orari.

Cambiamenti di pressione oculare possono essere causati da problemi anatomici, infiammazioni, traumi o infezioni degli occhi, fattori genetici o per l'uso di determinati farmaci. Il livello pressorio varia anche con cambiamenti nella frequenza cardiaca e respiratoria e può essere influenzato dall'esercizio fisico e dall'assunzione di liquidi. Anche la tosse, il vomito, il sollevamento di oggetti pesanti possono causare variazioni temporanee della pressione così come il consumo di alcool che ne induce una riduzione transitoria o la caffeina che potrebbe indurre un aumento.

Un cambiamento significativo e persistente, non adeguatamente trattato, può causare problemi di visione e indurre l'insorgenza di malattie agli occhi; generalmente valori anomali non causano alcun sintomo, motivo per il quale è importante sottoporsi regolarmente a visite oculistiche per riuscire a rilevare eventuali variazioni.

Un basso livello pressorio potrebbe indicare un eccessivo drenaggio o perdite di liquidi dal bulbo oculare implicando eventuali problemi di visione; alcuni soggetti possono accusare sintomi visivi a 10 mmHg mentre altri rimanere asintomatici fino a 6 mmHg.

L'ipotonìa può essere trattata con una varietà di tecniche a seconda della causa.

Il termine ipertensione oculare si riferisce invece ad una situazione in cui la pressione all'interno dell'occhio è superiore al normale e il soggetto che la manifesta ha un forte rischio di insorgenza di glaucoma, patologia che non causa dolore o sintomi particolari ma produce alterazioni caratteristiche al nervo ottico e alle cellule neurali della retina influenzando la visione periferica e provocando, a lungo termine, danni irreversibili che possono condurre alla cecità (Figura 8.4). Dal momento che possono essere svariate le cause che potrebbero provocare ipertensione oculare innocua, un'alta IOP non ha sempre come conseguenza la diagnosi del glaucoma.

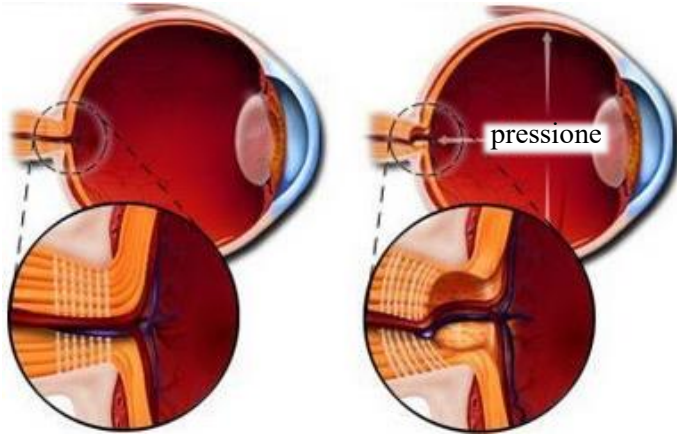


Figura 8.4 – Occhio normale (sinistra) e occhio affetto da ipertensione (destra)

Generalmente le complicazioni legate all'ipertensione si manifestano per pressioni superiori a 21 mmHg; tuttavia, alcuni soggetti possono subire conseguenze negative a pressioni intraoculari minori e, al contrario, altri possono tollerare livelli pressori superiori al normale senza riportare danni al nervo ottico o perdita del campo visivo.

A seconda del singolo caso e dell'entità del disturbo, l'oculista può decidere di non iniziare la terapia immediatamente, limitandosi a monitorare la pressione oculare attraverso test regolarmente programmati: le variazioni che non influenzano la visione potrebbero non necessitare di trattamento a meno che il paziente non risulti a rischio di glaucoma.

In altri casi al paziente verranno prescritti farmaci per ridurre l'ipertensione oculare.

8.2.1 Il glaucoma

Il termine glaucoma indica una serie di disturbi oculari che indeboliscono progressivamente l'acuità visiva senza manifestare alcun sintomo fino a quando la vista non è ormai compromessa, motivo per il quale viene definito 'ladro silenzioso della vista'; solo in Italia ne soffrono circa due milioni di persone, la maggior parte delle quali non è a conoscenza di esserne affetta.

Il principale fattore che ne determina l'insorgenza è un drenaggio non ottimale dell'umor acqueo che provoca un aumento pressorio che perdura a lungo causando un danneggiamento del nervo ottico, il quale in condizioni sane trasmette elettricamente le informazioni visive al cervello; la lesione delle fibre nervose porta ad una progressiva alterazione del campo visivo che tende a restringersi fino alla sua completa scomparsa (Figura 8.5).

Le possibilità di sviluppo aumentano in presenza di miopia o diabete, in caso di emicrania o a causa dell'utilizzo prolungato di alcuni farmaci, nel caso di traumi oculari pregressi o in caso di familiarità della patologia.

Una diagnosi precoce, associata ad una terapia opportuna, è essenziale per bloccarne l'evoluzione e ridurre al minimo i danni visivi.

Ci sono quattro forme distinte di glaucoma:

- Primario, ad angolo aperto: l'insorgenza della patologia è lenta e progressiva a causa di alterazioni dei sistemi di deflusso;
- ad angolo stretto: la patologia si manifesta all'improvviso con una ostruzione del deflusso brusca e severa tanto da scatenare sintomi come dolore oculare, nausea, visione sfocata e aloni attorno alle luci;
- secondario: si verifica in seguito ad alcune patologie come il diabete o l'ipertensione arteriosa, come conseguenza all'assunzione di farmaci o a causa di alcune patologie tumorali oculari o endocraniche, a causa di malattie proliferative ed emorragiche o per ferite e traumi oculari;
- congenito: provocato da un'anomalia del bulbo oculare che causa fotofobia e lacrimazione eccessiva, interessa neonati o bambini molto piccoli.

Tutte le forme, ad eccezione di quello congenito, sono prevenibili.

Se il glaucoma viene riconosciuto e trattato in tempi utili, il soggetto patologico può instaurare una lunga e indolore convivenza con la malattia, nonostante le cure non siano efficaci per il recupero della vista perduta.

Il primo approccio è di tipo farmacologico, in particolare le possibili cure prevedono l'utilizzo di:

- Betabloccanti: esplicano la propria azione terapeutica direttamente sull'umore acqueo, riducendone la produzione, sono molto efficaci dal momento che abbassano la pressione

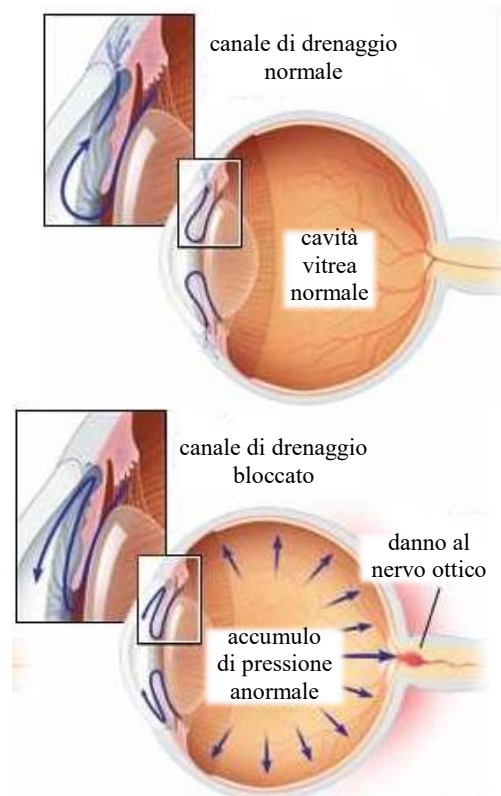


Figura 8.5 – Danneggiamento del nervo ottico in un occhio affetto da glaucoma (sotto) rispetto ad un occhio sano (sopra)

oculare del 20- 25 %; avendo innumerevoli effetti collaterali legati all'assunzione orale è preferibile l'applicazione locale mediante colliri;

- Analoghi delle prostaglandine: favoriscono il deflusso dell'umore acqueo e di conseguenza la IOP tende a normalizzarsi; vengono prescritti quando i betabloccanti non possono essere assunti in quanto riescono a ridurre la pressione dell'occhio senza incorrere negli effetti collaterali della pilocarpina (restringendo la pupilla tende a ridurre ulteriormente il campo visivo);
- Simpaticomimetici: mimano l'attività dell'adrenalina e della noradrenalina; come i precedenti costituiscono una seconda linea per la cura del glaucoma;
- Inibitori dell'anidasi carbonica: inibiscono la formazione di umore acqueo; costituiscono anch'essi una seconda linea per la cura della patologia e vengono impiegati sia come alternativa ai betabloccanti nel caso di pazienti intolleranti, allergici o ipersensibili sia come completamento di una terapia con gli stessi betabloccanti, qualora non ci siano controindicazioni.

Quando la cura farmacologica non riesce a ridurre adeguatamente la pressione endoculare è possibile ricorrere all'intervento chirurgico; anche in questo caso esistono tecniche diverse in base al tipo di glaucoma e alle caratteristiche del paziente.

L'intervento può avvalersi dei moderni laser in grado di correggere il problema in regime ambulatoriale oppure, quando il loro utilizzo è controindicato o inadeguato al tipo e allo stadio del glaucoma, si ricorre alla tecnica chirurgica tradizionale.

L'intervento consente generalmente di ridurre sensibilmente la pressione interna all'occhio; in questo modo il calo pressorio permette la riduzione della terapia farmacologica o il temporaneo abbandono.

Come tutti gli interventi non è priva di complicanze, motivo per il quale viene riservato ai casi in cui non ci siano alternative.

8.2.2 Temperatura corneale e correlazione con la IOP

La temperatura oculare è la misura di una proprietà fisica di grande interesse in ambito clinico per lo studio della fisiologia oftalmologica e delle patologie annesse.

Le attuali applicazioni della termografia in oftalmologia includono il monitoraggio della temperatura superficiale dell'occhio sano e del film lacrimale oculare in modo da effettuarne

una comparazione con un occhio patologico, la diagnosi del glaucoma e l'impatto delle lenti a contatto per la temperatura corneale.

La temperatura corneale (CT) presenta una distribuzione disomogenea sulla superficie della cornea, consentendo di identificare cinque diverse aree: inferiore, superiore, nasale, temporale e centrale (Figura 8.6).

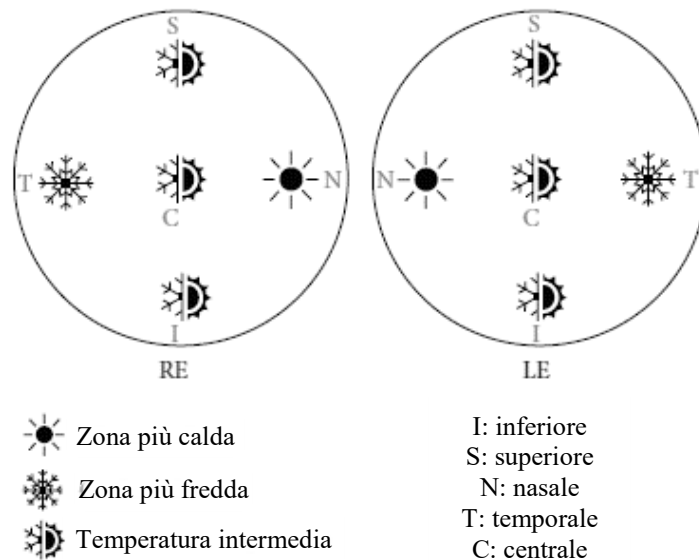


Figura 8.6 – Disomogeneità nella distribuzione della temperatura corneale

La temperatura minore è quella temporale, quella più alta si trova a livello nasale e valori intermedi si presentano sull'asse longitudinale dell'occhio.

Valori tipici della temperatura corneale sono stati proposti da una ricerca condotta presso la Technical University of Košice nel 2011, la quale ha riscontrato un valore di 34.50 ± 0.81 °C dato dalla media delle temperature rilevate nelle cinque aree.

Le misurazioni sono state effettuate nelle stesse condizioni, nella stessa stanza con temperatura di 20.00 ± 1.00 °C e ciascun occhio dei 14 volontari è stato scansionato separatamente mantenendo una distanza fissa tra l'obiettivo della fotocamera e l'occhio stesso.

Risulta importante sottolineare che la temperatura corneale varia in funzione dello spessore corneale, del tasso di evaporazione del film lacrimale e della temperatura ambientale.

La temperatura oculare può influenzare la regolazione della secrezione, dell'escrezione e della dinamica di flusso dell'umore acqueo.

La secrezione aumenta aumentando la temperatura a causa dell'aumento del flusso sanguigno nel segmento anteriore per vasodilatazione e sovra-regolazione dei processi metabolici nel corpo ciliare; l'effetto opposto si verifica con una diminuzione della temperatura che implica uno stimolo del sistema simpatico, il quale induce vasocostrizione.

Inoltre, l'aumento dello stress ossidativo e dei processi infiammatori causati dalle maggiori attività metaboliche che avvengono ad alte temperature condizionando negativamente lo scarico di umor acqueo in quanto influenzano la cellularità delle strutture angolari della camera anteriore; l'opposto è previsto a basse temperature.

La distribuzione della temperatura corneale influenza inoltre la pressione intraoculare: variazioni significative di CT sono direttamente correlate con differenze significative di IOP. Come descritto nel precedente paragrafo, l'ipertensione oculare è uno dei principali fattori di rischio per la neuropatia ottica glaucomatosa.

Ad oggi il collegamento fisiologico tra la CT e la IOP rimane inconcludente, tuttavia è possibile ipotizzare che sia lo stress ossidativo che la stimolazione della fibra nervosa simpatica generati dalle oscillazioni di temperatura possano influenzare la regolazione del flusso vorticoso di umore acqueo, influenzando così i valori di pressione intraoculare.

Nello stilare questo elaborato, ci si è chiesti se, trattando le cornee dei soggetti sottoposti a cross-linking del collagene corneale con raggi UV-A, si vada a provocare un aumento della temperatura corneale.

Questa supposizione è stata fatta dal momento che i raggi ultravioletti utilizzati, nonostante siano ad una potenza di soli 100 W/m² (10 mW/cm²), possano provocare un aumento della temperatura corneale, la quale implica un aumento della pressione intraoculare.

Ipotizzando che tutta la potenza irradiata venga trasformata in potenza termica (assenza di dissipazioni) e considerando approssimativamente la cornea come un corpo nero, è stato possibile calcolarne la temperatura raggiunta in seguito all'irraggiamento previsto dal trattamento di cross-linking, usufruendo dell'equazione di scambio termico:

$$\Phi = \sigma \varepsilon (Tc^4 - Ta^4)$$

dove Φ è la potenza termica irradiata per unità di area corrispondente a 100 W/m², σ è la costante di Stefan-Boltzmann pari a $5.67 \cdot 10^{-8}$ Wm⁻²K⁻⁴, ε è l'emissività della superficie corneale assunta pari a 0.98 dalla Letteratura e Ta è la temperatura dell'ambiente, misurata in sede di intervento pari a 293.25 K (20.10 °C + 273.15).

Rimanendo la temperatura della superficie corneale T_c l'unica incognita, è stato possibile ricavarla sperimentalmente come segue: $T_c = \sqrt[4]{T_a^4 + \frac{\Phi}{\sigma \varepsilon A}}$ ottenendo un risultato pari a 309.66 K, ovvero 36.51 °C.

In sede di intervento, per questioni logistiche della sala operatoria e a causa delle problematiche relative al trasporto dello strumento, non è stato possibile utilizzare una termocamera per la misurazione della temperatura corneale.

Tuttavia, nonostante si tratti di una misura affetta da una non trascurabile approssimazione, la temperatura rilevata con l'utilizzo di un termometro superficiale ha confermato l'attendibilità della misura ricavata matematicamente.

Appurato che si manifesti un lieve aumento di temperatura corneale in seguito all'irradiazione, sono state monitorate anche le IOP dei pazienti trattati, prima e dopo l'intervento, in modo da individuare un'eventuale correlazione.

9. Risultati di intervento e discussioni

Il risultato più significativo dell'intervento di cross-linking è la stabilizzazione della progressiva deformazione corneale, tuttavia, in tutti i casi trattati, si è verificata anche una lieve regolazione dell'astigmatismo e, di conseguenza, un lieve miglioramento della vista, nonostante il CXL non sia una tecnica refrattiva.

Pertanto, tutti i pazienti hanno manifestato un'acuità visiva pari o maggiore a 5/10 già dopo quattro giorni dall'intervento, valutata mediante lettura della tabella ottotipica (Figura 9.1).

Il successo dei trattamenti effettuati è stato positivamente riscontrato osservando, nei mesi successivi all'intervento, una diminuzione dell'indice di curvatura corneale nelle topografie sagittali anteriori relative agli occhi trattati.



Figura 9.1 – Tabella ottotipica tradizionale per la valutazione dell'acuità visiva.

9.1 Riscontri topografici

Vengono proposte in seguito alcune mappe topografiche relative ai mesi successivi al trattamento dei quattro pazienti più significativi trattati, i cui metodi di selezione sono stati descritti nel Capitolo 6.

In tutti e quattro i casi osserviamo una diminuzione dell'indice di curvatura corneale a distanza di qualche mese: questi risultati sono dimostrativi del beneficio che il trattamento apporta alla progressione della patologia in quanto, non solo si presenta un arresto dell'aumento della curvatura, bensì una leggera diminuzione di quest'ultima.

- Caso A (Figura 9.2)

Il paziente, sottoposto a cross-linking nel mese di giugno con un indice di curvatura corneale pari a 51.83 D, presenta una diminuzione dell'indice a 51.51 D alla fine dello stesso mese, per diminuire ulteriormente a 51.11 D a settembre.

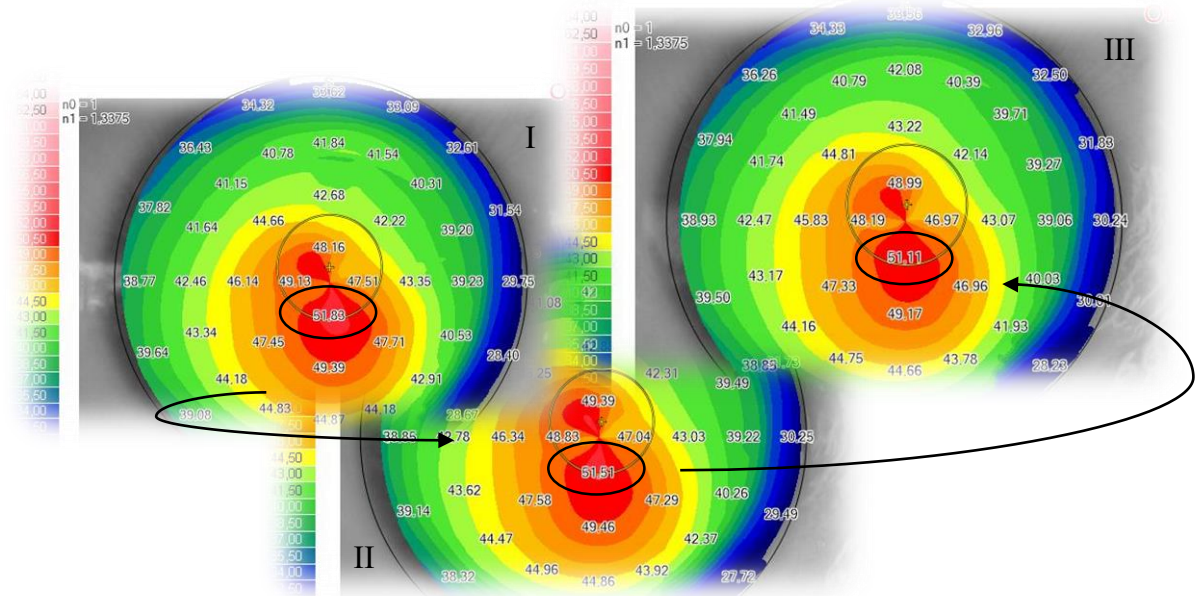


Figura 9.2 – Mappa topografica sagittale anteriore caso A: giugno pre-intervento (I), giugno post-intervento (II), settembre (III)

- Caso B (Figura 9.3)

La paziente, sottoposta a CXL a settembre, quando presentava un indice di curvatura corneale pari a 56.75 D, riscontra notevoli miglioramenti con un indice diminuito a 56.27 D in un solo mese.

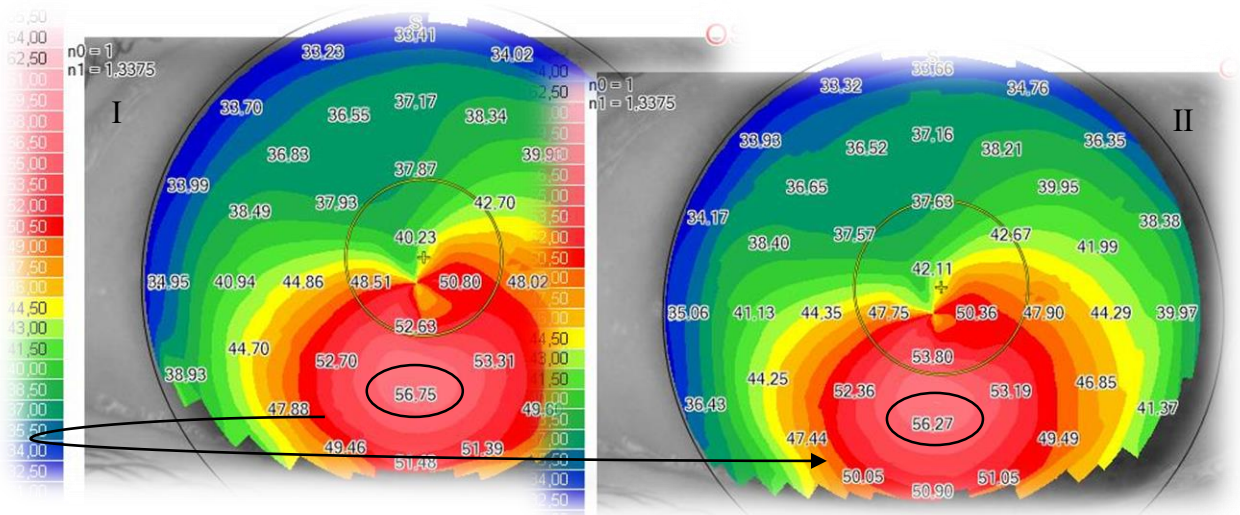


Figura 9.3 – Mappa topografica sagittale anteriore caso B: settembre pre-intervento (I), ottobre post-intervento (II)

- Caso C (Figura 9.4)

Il paziente, sottoposto a cross-linking a giugno con un indice di curvatura corneale di 52.92 D, ha presentato un indice di 52.64 D nel mese di agosto, diminuito ulteriormente a 52.35 D a ottobre.

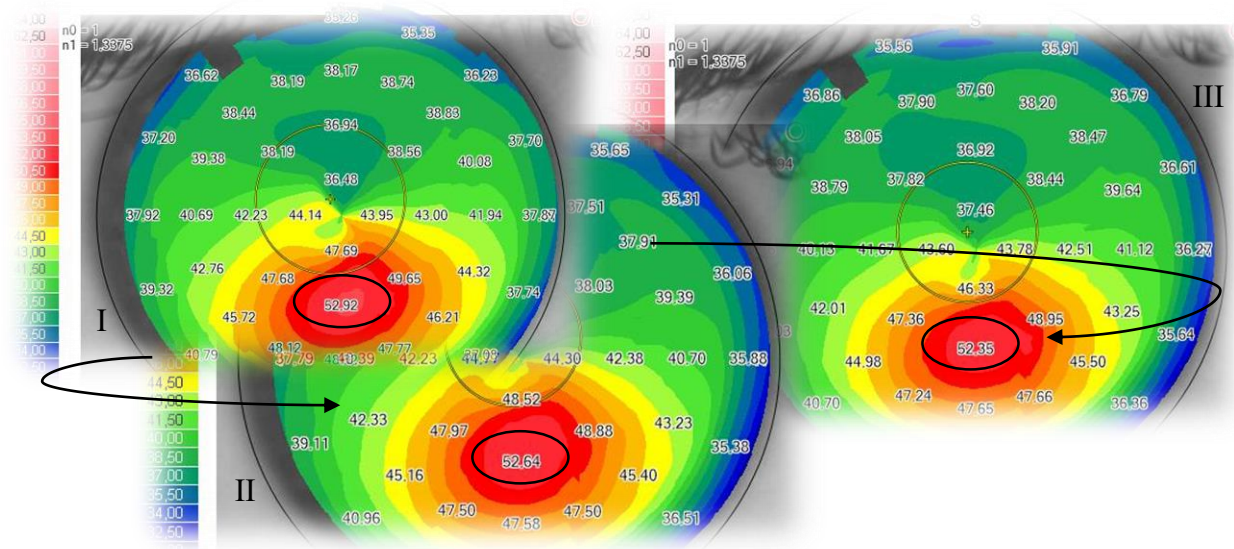


Figura 9.4 – Mappa topografica sagittale anteriore caso C: giugno pre-intervento (I), agosto post-intervento (II), ottobre (III)

- Caso D (Figura 9.5)

Il giovane paziente, sottoposto a CXL nel mese di giugno con un indice di massima curvatura corneale particolarmente elevato, pari a 60.20 D, riscontra notevoli miglioramenti già dopo poco più di un mese con un indice di 58.87 D che diminuisce ulteriormente a 58.77 D nel mese successivo.

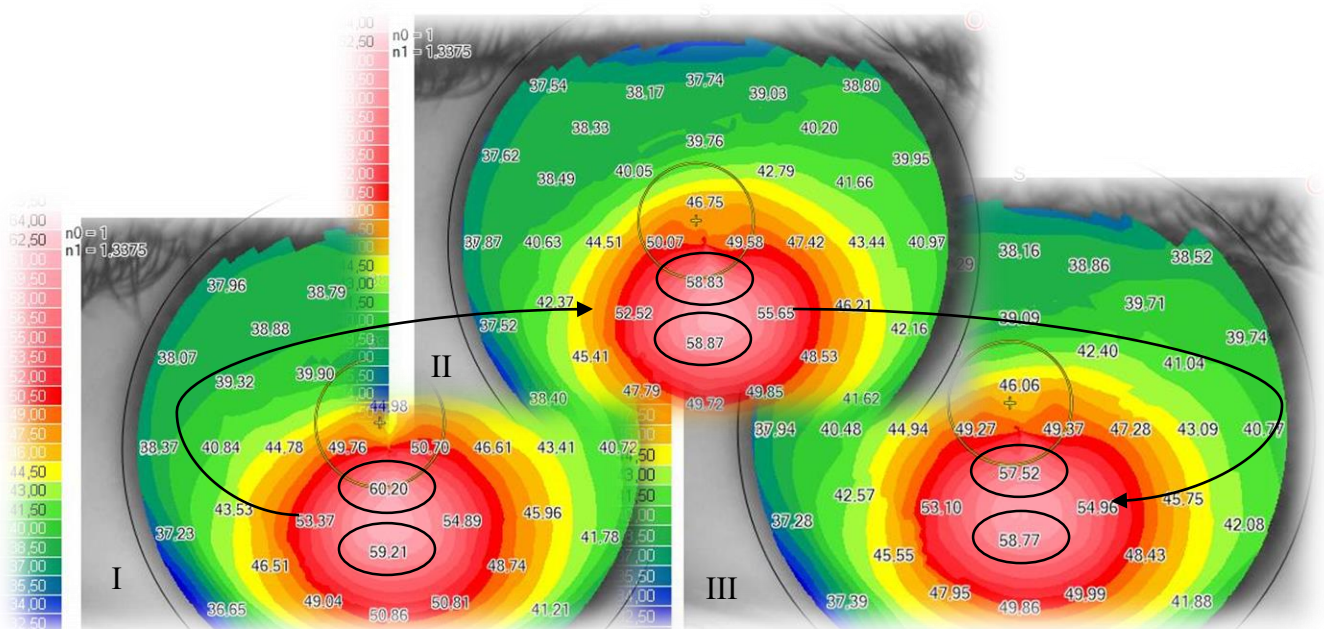


Figura 9.5 – Mappa topografica sagittale anteriore caso D: giugno pre-intervento (I), settembre post-intervento (II), ottobre (III)

9.2 Aumento pressorio

Come accennato alla fine del capitolo precedente, ai fini di poter fare considerazioni sulle variazioni di pressione intraoculare dovute all'intervento di cross-linking, le IOP dei pazienti trattati presso l'ospedale di Alessandria sono state attentamente monitorate.

Le rilevazioni sono state effettuate nei mesi precedenti all'intervento, in fase di selezione del paziente in base alla progressione della patologia e alle necessità considerando ciascun caso nella sua individualità, mediante tonometria ad applanazione.

Con la stessa tecnica è avvenuta la rilevazione della pressione intraoculare nel post-operatorio, una volta in cui ci si è assicurati dell'avvenuta riepitelizzazione completa.

Subito dopo il trattamento e il giorno seguente, invece, la tonometria a soffio si è rivelata essere più opportuna e sicura.

Vengono riportati di seguito i dati relativi alla IOP rilevati dai nove pazienti trattati ad Alessandria in questi primi mesi di avvicinamento all'innovativa strategia terapeutica di CXL (Tabella 9.1).

caso	occhio trattato	tecnica	IOP visita generica	IOP pre-intervento	IOP post-intervento	IOP giorno seguente CXL	IOP 4 giorni dopo CXL
A	OD	i-epi-on	12	12	14	14	12
B	OS	i-epi-on	10	8	16	14	14
C	OD	epi-off	12	12	19	16	12
D	OS	epi-off	14	14	15	16	12
E	OD	epi-off	12	13	16	14	12
F	OS	epi-off	14	15	18	16	16
G	OD	epi-off	11	13	14	11	10
H	OS	i-epi-on	12	13	16	17	13
I	OD	epi-off	12	11	14	19	13

Tabella 9.1 – *Variazioni di IOP*

Utilizzando i dati riportati, è stato possibile costruire un grafico in modo da poterne apprezzare un andamento qualitativo (Grafico 9.1).

È evidente come la stimolazione della superficie corneale da parte dei raggi UV-A prevista dal trattamento di cross-linking induca un aumento di pressione intraoculare in tutti i casi considerati.

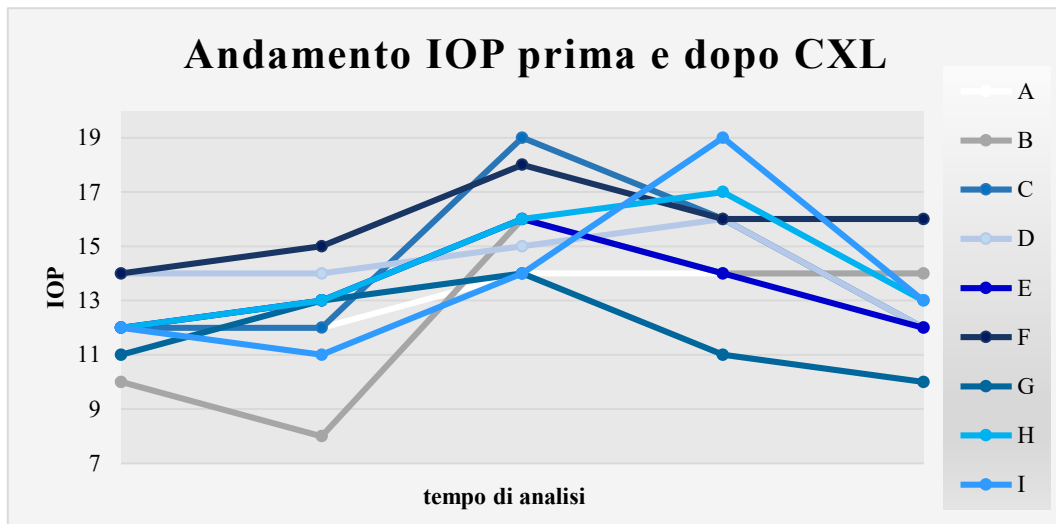


Grafico 9.1 – Andamento IOP prima e dopo CXL

Allo stesso modo è possibile apprezzare per tutti i pazienti una diminuzione della stessa il quarto giorno dopo l'intervento.

Nonostante i pazienti considerati siano solo nove, e quindi un numero eccessivamente ridotto per poter fare un discorso statistico, i risultati ottenuti ci fanno presumere che l'aumento di pressione intraoculare indotta dall'irraggiamento sia limitata ai giorni successivi all'intervento. Il ristabilizzarsi della stessa IOP è una conferma della sicurezza del trattamento, oltre che per i benefici che induce nell'occhio trattato, anche per una non diretta correlazione all'eventuale insorgenza di patologie secondarie, quali il glaucoma, strettamente connesse alle variazioni di pressione oculare.

9.3 Riepitelizzazione corneale

Come anticipato nel Capitolo 7, la Letteratura predilige la tecnica di intervento epi-off in quanto l'imbibizione dello stroma di vitamina B2 è ottimizzata dalla rimozione dell'epitelio corneale. Su questa base, in assenza di controindicazioni valutate attentamente facendo riferimento all'individualità del caso specifico, anche presso l'ospedale di Alessandria è stata utilizzata maggiormente l'alternativa epi-off.

In nessun soggetto disepitelizzato si sono verificate complicazioni post-operatorie come ritardi nella riepitelizzazione, infezioni o manifestazioni di cicatrizzazioni corneali anomale.

Inoltre, sui due pazienti identificati come caso G e caso I, è stato introdotto sperimentalmente l'utilizzo di un'ulteriore soluzione oftalmica contenente poli (carbossimetilglucosio solfato) [9.1] come principio attivo, in grado di migliorare sia la velocità che la qualità di cicatrizzazione del tessuto; è infatti capace di innescare il processo naturale di rigenerazione tissutale, di favorire la cicatrizzazione della matrice extracellulare della ferita e di ridurre il dolore associato. Pertanto, già il quarto giorno post intervento, è stato possibile apprezzare una completa riepitelizzazione come se la cornea non fosse mai stata sottoposta ad alcun tipo di stress (Figura 9.6).



Figura 9.6 – Completa riepitelizzazione quattro giorni post-intervento

L'avvenuta tempestiva e perfetta riepitelizzazione è stata confermata dall'esame di Tomografia ottica computerizzata (OCT), anch'esso effettuato il quarto giorno post-intervento al momento della seconda visita di routine post-operatoria.

L'esame OCT è una tecnica di diagnostica per immagini non invasiva basata su un fascio laser privo di radiazioni nocive che viene impiegato per analizzare le strutture oculari, soprattutto retiniche e corneali, mediante sezioni ad alta risoluzione.

Questa metodica di imaging consente di analizzare nel dettaglio gli strati della cornea, della macula e del nervo ottico, in modo da fare una diagnosi pre-operatoria e permettere un follow-up post-operatorio di numerose patologie oculari.

Essendo un esame digitalizzato consente di mettere a confronto gli esami eseguiti nel tempo dal paziente, fornendo mappe differenziali.

[9.1] Il poli appartiene alla famiglia dei RGTA (ReGeneraTingAgents), analoghi dell'eparin solfato naturale, presente nella matrice extracellulare della cornea, che lo sostituiscono nel sito di lesione quando risulta danneggiato; il farmaco protegge i fattori di crescita, ripristina l'architettura della matrice e conserva il microambiente naturale della cellula e i fattori endogeni che stimolano la rigenerazione tissutale.

Vengono riportate in seguito un esempio di immagini OCT rilevate in diverse posizioni della superficie corneale nei due pazienti trattati mediante cross-linking epi-off con l'aggiunta di carbossimetilglucosio solfato: è possibile apprezzare una totale assenza di segni di intervento e di ectasie anomale, confermando l'ottimale risultato di trattamento (Figura 9.7 e 9.8).

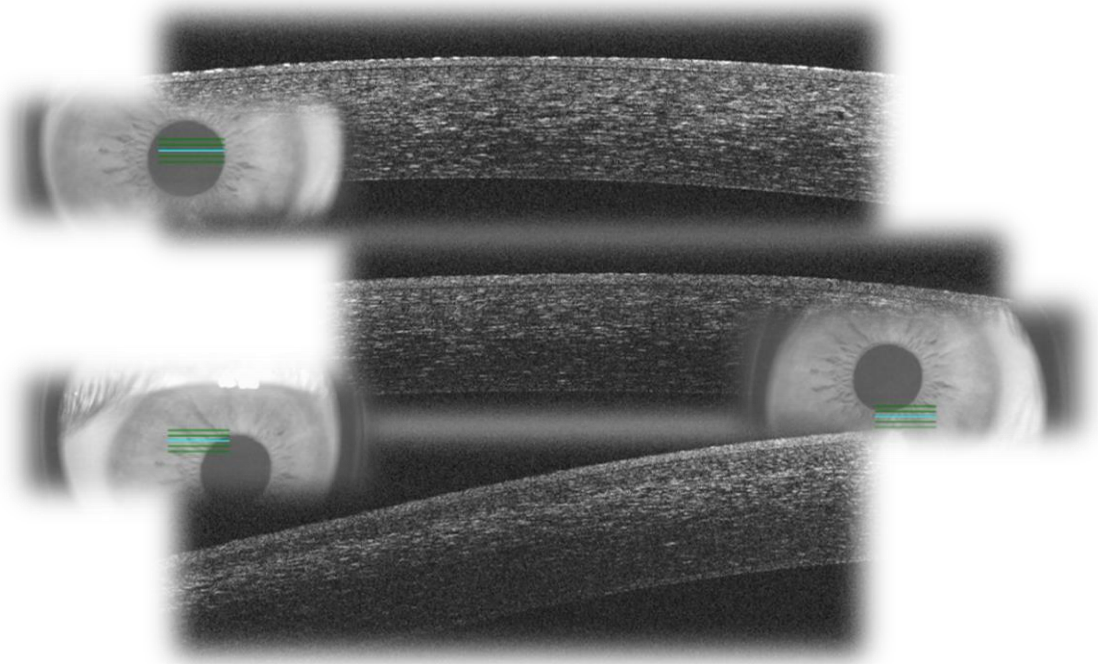


Figura 9.7 – OCT quattro giorni post-intervento caso G

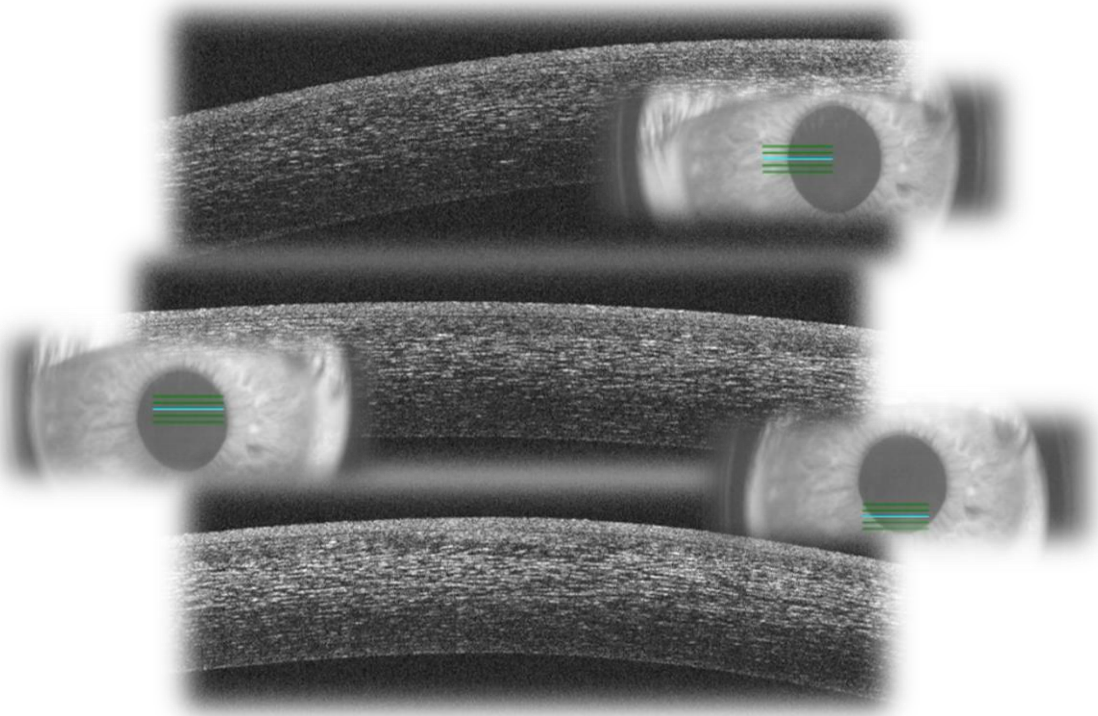


Figura 9.8 – OCT quattro giorni post-intervento caso I

10. Conclusioni

Negli ultimi anni, grazie all'evoluzione delle strumentazioni necessarie alla diagnosi e a metodi di indagine più sofisticati, l'incidenza del cheratocono risulta essere notevolmente aumentata.

Recentemente l'Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria si è ulteriormente affinata in relazione alle problematiche legate al settore oculistico, fornendosi della strumentazione necessaria ad effettuare la terapia di cross-linking del collagene corneale, mediante la quale si opera un arresto della progressione del cheratocono.

Con la collaborazione di diverse figure competenti quali medici, ingegneri biomedici, product specialist delle aziende fornitrici della strumentazione e infermieri, si è potuto procedere con la selezione dei pazienti che presentavano un'evoluzione della patologia particolarmente rapida e caratteristiche adatte a questo tipo di intervento, permettendo di definire la terapia ottimale.

Sia i pazienti operati mediante CXL epi-off che quelli trattati mediante CXL i-epi-on hanno dimostrato il successo del trattamento presentando un arresto della patologia e un leggero miglioramento dell'acuità visiva, riscontrabile attraverso un'attenta analisi delle mappe topografiche rilevate.

Inoltre, grazie all'utilizzo di una soluzione oftalmica contenente come principio attivo un analogo dell'eparin solfato naturale, il carbosimetilglucosio solfato, anche la tecnica epi-off, secondo la Letteratura più efficace ma più invasiva, consente una completa riepitelizzazione già dopo il quarto giorno post-intervento e di conseguenza un recupero altrettanto tempestivo, incrementando la predisposizione all'utilizzo di questa metodologia.

Il personale competente può quindi ritenersi soddisfatto del lavoro eseguito e del successo ottenuto.

L'aumento della temperatura dovuto all'irraggiamento UV-A previsto dalla terapia, si è manifestato con un correlato aumento della pressione intraoculare.

Dopo un'attenta analisi dei dati rilevati, è stato possibile dedurre che l'aumento della pressione intraoculare è unicamente momentaneo e a partire dai giorni seguenti l'intervento si presenta una ristabilizzazione della stessa all'interno del suo range fisiologico, confermando la sicurezza

del trattamento e l'assenza di una diretta correlazione con l'eventuale insorgenza di patologie secondarie, quali il glaucoma.

A fronte degli ottimi risultati ottenuti, la richiesta di sottoporsi a cross-linking da parte dei pazienti patologici sta aumentando notevolmente, permettendo di auspicare ad un arresto della progressione della patologia in un numero sempre più elevato di soggetti.

Con la speranza di riuscire a raccogliere un numero di dati maggiore e di poter usufruire di tecniche di rilevamento più sofisticate, risulta concreta la possibilità di effettuare una statistica maggiormente dettagliata rispetto a quanto fatto fino ad ora, a causa soprattutto del limitato numero di elementi sui quali si sono potute effettuare le dovute considerazioni.

11. Fonti bibliografiche e sitografia

Balestrazzi A., *Guida alla lettura della Topografia Corneale*, 2007

Bloom & Fawcett, *A Textbook of Histology*, Taylor & Francis, 1997

Campbell Neil A., Reece Jane B., Simon Eric J., Taylor Martha R., *Immagini della biologia*, Zanichelli, 2006

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia del Cheratocono, *Cheratocono: percorso diagnostico terapeutico*, 2012

Fabiani C., Li Voti R., Rusciano D., Mutolo M. G., Pescosolido N., *Relationship between Corneal Temperature and Intraocular Pressure in Healthy Individuals: A Clinical Thermographic Analysis*, Hindawi Publishing Corporation, Journal of Ophthalmology, 2016

Foffová P., Tkáčová M., Živčák J., *A Reference for Human Eye Surface Temperature Measurements in Diagnostic Process of Ophthalmologic Diseases*, Proceedings of the 8th International Conference, Slovakia, 2011

Guarnieri F. A., *Corneal Biomechanics and Refractive Surgery*, New York, Springer Science + Business Media, 2015

Hoyer A., Pillunat L. E., Raiskup F., Spoerl E., *Corneal Cross-Linking and Safety Issues*, The Open Ophthalmology Journal, 2011

Lombardo G., Lombardo M., *La iontoforesi corneale garantisce una adeguata imbibizione dello stroma per un efficace trattamento di cross-linking transepiteliale*, Roma, Vision Engineering Italy srl

Lucente A., *Diagnosi Hi-Tech del cheratocono: il ruolo dell'epitelio corneale*, Oftalmologia domani, Anno VII – n.2, Maggio/Agosto 2016

Luciani G., *Sulle indicazioni e sulle tecniche di trattamento con cross-linking corneale (CXL)*, Firenze, 2014

Maione M., *Sinopsi di oculistica*, Torino, 1970

S.I.TRA.C., SOI (Società Oftalmologica Italiana Associazione Medici Oculisti Italiani), *Il cheratocono*, 2004

Vinciguerra P., *Atlante di topografia corneale*, Milano, Fogliazza editore, 1995

Manuale Utente, PHOENIX v.3.0 – CSO srl

Manuale d'uso e manutenzione, IONTO-READY VEGA 10 mW/cm² – CSO srl, Fidia
Pharma Group

<https://it.wikipedia.org/wiki/Occhio>

<https://occhioumano.weebly.com/>

<https://medicinaonline.co/2017/03/02/differenza-tra-miopia-astigmatismo-ipermetropia-presbiopia/>

<https://www.my-personaltrainer.it/>

<http://realeyesoptometry.com/cornea-2/>

<http://www.healthinformative.com/health-a-z/all-you-need-to-know-about-glaucoma/>

<https://www.insalutenews.it/in-salute/nuovo-protocollo-per-il-trattamento-del-cheratocono/>

<https://www.olent.it/cheratocono.html>

<http://www.studiopedrotti.it/patologie/cheratocono>

<http://www.mazzottacosimo.com/le-cure/>

<http://healthaio.it/pressione-oculare-2/>

<http://www.northshoreeye.com.au/glaucoma/>

<https://www.lisiebartolomei.it/magazine/malattie-dellocchio-glaucoma/>

12. Ringraziamenti

Dopo cinque lunghi e intensi anni, finalmente il grande giorno è arrivato: scrivere queste frasi di ringraziamento è il tocco finale.

Chi mi conosce sa quanta dedizione ho avuto nei confronti del Politecnico e quanto importante sia per me la conclusione di questo percorso.

Se stai leggendo queste frasi finali è perché poco o tanto hai contribuito al raggiungimento di questo mio traguardo, un Grazie va anche a te perché da sola non ce l'avrei fatta.

I miei relatori e il reparto di Oculistica

A Mariarosa Astori e Umberto Lucia.

Un ringraziamento speciale va a voi, in primo luogo per essere le persone stupende che siete.

Grazie per avermi dato la possibilità di seguirvi in questo progetto, per avermi fornito tutti gli strumenti necessari per intraprendere la strada giusta e portare a compimento la mia Tesi.

Grazie al mio relatore per l'incoraggiamento e la fiducia che mi ha riservato.

Grazie alla mia relatrice per la passione che mi ha trasmesso per il suo lavoro.

Grazie a voi per aver creduto in me, nonostante non fosse vostro compito farlo.

Un ringraziamento alla dottoressa Dolcino e a tutto il reparto di Oculistica dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, per avermi accolta all'interno della struttura e fatta diventare a tutti gli effetti parte del team.

Ale

A mio fratello, il mio migliore amico, il mio più grande esempio di vita, il mio Due su Due.

Grazie per esserci stato in ogni occasione, per avermi capita quando nessun altro è stato capace di farlo, per avermi spronata e migliorata, per aver creduto in me dal primo giorno fino ad oggi, per essere l'unico a non aver mai dubitato delle mie capacità.

Grazie perché spero per me il meglio, perché ti sei battuto e ti batterai contro il mondo intero per fare in modo che io lo ottenga.

Anche questa volta ... Grazie per quello che siamo stati, che siamo e che saremo. Insieme.

Mamma e papà

A mamma Terry e papà Gianni, la mia idea di famiglia e amore.

Grazie mamma per essere così forte, così diversa e allo stesso tempo così uguale a me, per aver provato, riprovato e riprovato ancora a capirmi e per aver imparato a gestirmi, sicuramente non è stato facile; grazie per gli scontri, i confronti, le telefonate e per tutte le ansie che hai avuto al posto mio, probabilmente non ci fossero state le tue le mie sarebbero state il doppio.

Grazie papà per essere il Papà che sei. Grazie per aver condiviso con me tutti i capitoli più noiosi degli esami più difficili, per aver bussato alla mia porta una volta in più per farmi sapere che c'eri. Grazie per essere stato il mio punto di riferimento in tutte le occasioni in cui mi sono sentita persa, per i preziosi consigli che spesso solo tu hai saputo darmi e perché hai sempre fatto tutto senza voler nulla in cambio.

Grazie a voi due per avermi permesso di arrivare fino a qui, per tutti i sacrifici fatti, per aver messo il mio star bene prima del vostro.

Grazie per avermi dimostrato che insieme tutto si supera, che alla fine tutto andrà bene.

Grazie per aver contribuito a farmi diventare la persona che sono.

La mia famiglia

A tutto il resto della mia famiglia.

Alle mie due nonne, per l'affetto e la puntigliosità con la quale vi siete ricordate la data di ogni singolo esame.

Al nonno Primo, per l'orgoglio con cui mi guardi e per essere uno dei pochi che leggerà questa Tesi da cima a fondo.

Alla Tata, alle zie, agli zii e alle mie cuginette, per avermi sopportata e supportata in tutto e per tutto.

Alexia

A Lei, la mia vera complice in tutto questo disordine.

Grazie per il cammino fatto insieme, che in due è diventato una scampagnata, e per essermi stata accanto, perché accanto è un posto per pochi.

Grazie per le ansie e le lacrime condivise, che in due sono pesate la metà.

Grazie, perché la mia vita, se non fosse in simbiosi con la tua, non sarebbe quella che è.

Ensemble, avec le monde en main.

Le mie compagne

Alle altre mie compagne di studio, di serate, di weekend relax e di avventura.

A Federica. Grazie per tutto ciò che abbiamo condiviso come se ci conoscessimo da sempre, per aver creduto in me in ogni occasione prima ancora che lo facessi io.

A Chiara. Grazie per avere la mia stessa idea di Inferno e per averla condivisa con me fin dal primo progetto, grazie per aver reso tutto questo meno pesante e più divertente.

Ad Alma e Francesca. Grazie per i preziosi momenti di conforto e per gli ostacoli superati insieme; grazie perché un giorno di irresponsabilità vale più di mille con la testa sul collo.

Anna e Ceci

Alle mie sorelline, non di sangue ma per scelta, il mio trio perfetto. Grazie perché facciamo parte di tre mondi diversi e lontani, che al primo segno di bisogno si riescono a fondere in uno solo.

Grazie per avermi dimostrato che nulla cambia, anche se a dividerci sono treni e aerei, e per la costante presenza anche se lontane, che spesso si è rivelata più intensa di qualsiasi altra presenza fisica.

Carola e Giulia

Alle mie Super twins, le mie fake-sisters.

Grazie perché dove ci siete voi è casa, dove ci siete voi c'è la festa.

Grazie perché con voi è sufficiente che io sia al cento per cento me stessa per essere capita e amata. Grazie perché l'energia di un vostro abbraccio cancella momentaneamente tutti i dubbi e le indecisioni. Grazie per le promesse che ci siamo fatte e perché siete e sarete sempre la migliore idea che ho di amicizia.

Viviana

Alla mia coinquilina preferita.

Grazie soprattutto per questo ultimo anno passato insieme, perché è bello sapere di trovare qualcuno a casa la sera che ti aspetta per cena.

Grazie per aver condiviso giornate di studio disperato e serate noiose, grazie per aver sopportato il mio disordine e la mia stanchezza spesso tradotta in vera antipatia.

Grazie per le risate, quelle per le cose più stupide, quelle che partono dal cuore e fanno bene all'anima.

Le polpette

Alle mie amiche del paesello, le mie Pulpis.

A Giorgia. Grazie per aver condiviso con me tutto, dal primo giorno di asilo e dalla prima caduta in bici allo studio per l'ultimo impassabile esame, dalla prima vacanza con i genitori all'ultima scampagnata in alta montagna.

A Matilde. Grazie per la tua costante vicinanza, per la tua comprensione e per la tua sfacciata sincerità; grazie per essere l'altra metà di questa 'coppia che scoppia'.

A Cecilia, Veronica e Valeria. Grazie per le serate, le vacanze e le sagre passate insieme che hanno bilanciato i momenti più bui con momenti di felicità indescrivibile.

Grazie per fare parte di questo gruppo che definiamo essere una piccola famiglia, grazie per non essere tirate e neanche perfette, ma semplicemente per essere Polpette.

I miei Amici

Ai miei amichetti di sempre.

A Costi. Grazie per essere l'amico che sei, 'since 1994'. Grazie per aver condiviso con me ogni traguardo ma anche ogni fallimento, facendomi credere che non fosse affatto tale.

A Turra. Grazie per essere stato costantemente presente in questi ultimi anni, in tutti i momenti felici e in tutti quelli tristi, nessuno escluso. Grazie per avermi promesso di esserci e per essere al mio fianco anche oggi davvero.

Le amiche della palestra

A Ornella, Martina e Simona, le mie compagne di fatica.

Grazie per aver condiviso con me la parte più stanca e faticosa della giornata di questi ultimi anni e per aver trasformato la condivisione della nostra passione in una vera e propria amicizia.

I miei compagni del liceo

Agli amici con cui ho condiviso gli anni senza preoccupazioni, quelli in cui si stava bene; gli anni che hanno fatto la storia.

A Max, Umbi, Milli, Dif, Vale e Simo.

Grazie per essere rimasti, nonostante idee, ambizioni, lavori, vite universitarie, città e continenti diversi.

Riccardo

A Riccardo. Nonostante tutto, basta un Grazie.

Un grazie a me stessa, a cui dedico questi cinque anni. Alla me di ieri e alla me di domani.

Grazie per aver iniziato questo percorso e per averlo portato a termine, nonostante non si sia sempre rivelato facile e scontato sentirsi all'altezza per riuscirci.

Grazie per le rinunce fatte, per essere cresciuta e aver preso consapevolezza, per aver imparato a competere solo contro me stessa, per aver creduto e per continuare a credere che un giorno sicuramente ne varrà la pena.

Grazie per essermi ripetuta che mi sarei potuta fermare solo una volta che fossi stata fiera.

Ora lo sono. Intendo fermarmi solo per riprendere il fiato, pronta a ripartire più carica di prima.

Grazie anche a tutti coloro che ho dimenticato di ringraziare direttamente.

Grazie a chi mi aveva garantito di esserci e ha mantenuto la promessa, ma anche a chi ha pensato non valesse la pena rimanere.

Grazie a chi ha creduto in me, ma soprattutto a chi non l'ha mai fatto: è stata la spinta giusta per migliorare ed arrivare fino a qui.

Con affetto,

Sabrina