

Cross-Linking del collagene corneale senza disepitelizzazione

M. FILIPPELLO, E. STAGNI

COLLAGEN CROSSLINKING WITHOUT CORNEAL DE-EPITHELIALIZATION

Casa di Cura Di Stefano Velona, Catania, Italy

Aim. The aim of this paper was to evaluate the effectiveness of transepithelial crosslinking (TE CXL) in patients with bilateral progressive keratoconus.

Methods. The study population was patients with a history of bilateral progressive keratoconus. The worse eye was treated; the untreated fellow eye served as control. TE CXL was performed stepwise in six steps of irradiation delivered by a laser source (CBM X-linker VEGA®) and application of Ricrolin TE® (0.1% riboflavin, dextrane T500, and enhancers to facilitate passage of the solution through the corneal epithelium) every 5 minutes, 2 hours before imbibition with Ricrolin TE® in the worse eye.

Results. A gradual improvement in topographic and aberrometric values, without postoperative corneal haze or other side effects, was noted in the TE-CXL-treated eyes. Confocal microscopy demonstrated corneal crosslinks starting 5 months after treatment; all indices deteriorated in the control eyes.

Conclusion. TE CXL treatment was found to be effective in slowing keratoconus progression, with a statistically significant improvement in parameters. Thanks to transepithelial treatment and absence of side effects, TE CXL permits treatment of keratoconus in cases of corneal thickness <400 micron; "complicated" patients <12 years of age (e.g., trisomy 21 syn-

drome); patients aged ≥ 35 years or with a mean K >55. Unlike conventional CXL, TE CXL, because it spares the epithelium, ensures better patient compliance, without postoperative pain or haze or deterioration of vision. TE CXL is an innovative treatment that acts on the anterior third of cornea, without side effects; as it is simple to perform, it can be used in conjunction with conventional CXL, which acts on the posterior third of cornea.

Key words: Collagen - Cross-linking reagents - Cornea.

Il cross-linking del collagene corneale (CXL) è una procedura chirurgica nata allo scopo di rallentare o arrestare la progressione delle patologie corneali da sfiancamento progressivo come il cheratocono, la degenerazione marginale pellucida e le ectasie corneali da chirurgia refrattiva. I primi studi che hanno ampiamente dimostrato che il CXL incrementa la rigidità dello stroma di oltre il 300%, grazie all'incremento del diametro delle fibre collagene del 12,2% e alla formazione di legami cross-link nella struttura del collagene, furono pubblicati a partire dalla fine degli anni '90¹⁻³.

Il trattamento si basa sull'esposizione dello stroma corneale ai raggi ultravioletti di tipo A dopo imbibizione dello stroma cor-

Ricevuto il 5 marzo, 2010.
Accettato il 9 marzo, 2010.

Autore di contatto: Dr. Massimo Filippello, Casa di Cura Di Stefano, Via Sant'Eupilio 160, 35124 Catania.
E-mail: info@ditefanovelona.com

neale con riboflavina ⁴. E' stato parimenti dimostrato che questa sostanza idrosolubile non è in grado di superare la barriera epiteliale e pertanto attualmente, per ottenere una efficace imbibizione dello stroma, è necessaria una disepitelizzazione della cornea per almeno 8 millimetri di diametro ⁵.

L'immediato postoperatorio dopo CXL con disepitelizzazione è estremamente doloroso, almeno pari ad una PRK, e la successiva nuova stratificazione dell'epitelio corneale determina nei primi mesi dopo il trattamento un apparente peggioramento del quadro topografico e, qualche volta, del visus ⁶. Inoltre, un leggero haze corneale, presente nelle prime settimane, contribuisce al peggioramento del quadro topografico e aberrometrico iniziale ⁶. È stato comunque documentato che a partire da circa 6 mesi dopo il trattamento si assiste ad un progressivo, seppur modesto, miglioramento dell'acuità visiva e degli indici topografici ed aberrometrici ^{7, 8}.

La possibilità di poter usufruire di un CXL transepiteliale permetterebbe di evitare il doloroso decorso post-operatorio, il peggioramento del visus a cui si assiste nei primi 2 mesi, nonché si avrebbe la possibilità di curare pazienti che ad oggi non rientrano nei criteri di inclusione per il trattamento CXL con disepitelizzazione, cioè pazienti con bassa collaborazione e cheratoconi con spessore corneale inferiore a 400 micron. Nel presente studio prospettico non randomizzato si è sperimentata la possibilità di eseguire un CXL transepiteliale, grazie ad un collirio costituito da Riboflavina 0,1% in associazione con sostanze facilitanti (enhancer) che permettono alla Riboflavina stessa di penetrare all'interno dello stroma corneale anche con epitelio integro (RICROLIN TE[®], Sooft Italia S.p.A.).

Parimenti abbiamo messo a punto un dispositivo in silicone (silicon corneal ring) in grado di evitare l'uso di blefarostato e veicolare il collirio direttamente sulla cornea integra per tutto il tempo dell'intervento. L'enhancer utilizzato è una associazione di Trometamolo ed EDTA sodico. Il Trometamolo (Tris-(idrossimetil)amminometano) è un aminoalcol biologicamente inerte di bassa tossicità che è presente in un'am-

pia varietà di prodotti, tra cui i cosmetici, come soluzione tampone a livello industriale e come componente di farmaci per la sua azione alcalinizzante sia intracellulare che extracellulare. Sebbene ampiamente usato, gli effetti collaterali dovuti ad una sensibilizzazione al prodotto sono estremamente rari, essendo riportato, in letteratura, un solo caso che riguardava una dermatite periorbitale indotta dall'utilizzo di un gel contenente trometamolo. Questa sostanza risulta pertanto estremamente ben tollerata ⁹. L'EDTA contribuisce a rompere i legami cellula-cellula facilitando la penetrazione di diverse sostanze.

Materiali e metodi

Pazienti

Sono stati arruolati 20 occhi di 20 pazienti (14 maschi e 6 femmine) di età compresa tra 12 e 42 anni (età media 27 anni) affetti da cheratocono bilaterale evolutivo. Sono stati trattati 15 occhi destri e 5 sinistri. L'occhio non trattato è stato utilizzato come controllo. Tutti i pazienti avevano una cornea trasparente e non utilizzavano lenti a contatto da almeno 4 settimane. Il trattamento di CXL è stato eseguito nell'occhio con la maggiore curvatura e il minore spessore corneale.

Tutti i pazienti arruolati avevano uno spessore corneale medio di 412,9 micron (spessore minimo 380, massimo 444) ed affetti da cheratocono al II e III stadio secondo la classificazione di Amsler - Krumeich. In tutti i pazienti arruolati la progressione della malattia è stata documentata da un incremento della curvatura massima dell'apice del cono di almeno 1 diottria, topograficamente misurata negli ultimi 6 mesi, o da una diminuzione dello spessore corneale maggiore del 2% e un incremento dell'astigmatismo corneale centrale di 1 diottria, sempre negli ultimi sei mesi.

I pazienti sono stati controllati subito prima del trattamento e dopo 7 giorni, 15 giorni, 1 mese, 3 mesi, 6 e 9 mesi dal trattamento.

Misurazione del visus

L'acuità visiva è stata testata in condizioni di naturale miosi con le tavole LogMar



Figure 1.—Cilindro corneale in silicone.



Figure 2.—Il cilindro posizionato sulla cornea e tenuto in sede attraverso le flangie (freccia) fatte scorrere al di sotto della rima palpebrale.

ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study charts). La tavola e la procedura sono ampiamente descritte da Ferraris *et al.*^{10, 11} Il visus naturale e corretto è stato misurato prima del trattamento e ai controlli programmati in entrambi gli occhi alla distanza di 4 metri.

Esami strumentali

Nei 20 pazienti arruolati, la cornea di entrambi gli occhi è stata studiata mediante esame alla lampada a fessura, con pachimetria ad ultrasuoni e ottica, topografia e aberrometria corneale (Topografo Optikon Keratron Scout software 4.2, produttrice, città).

L'evoluzione del cheratocono nell'occhio trattato con CXL e nel controlaterale è stata studiata topograficamente con mappe assiali, di curvatura e refrattive. L'evoluzione della malattia corneale è stata seguita utilizzando gli indici di cheratocono CLMI a corredo del software¹².

L'analisi aberrometrica della sola superficie corneale è stata fatta utilizzando la mappa refrattiva da cui sono state calcolate le aberrazioni tipo coma, aberrazione sferica, RMS e la refrazione corneale. Tutti gli esami topografici e aberrometrici pre e post CXL sono stati eseguiti su un diametro pupillare simulato di 8 millimetri.

La pachimetria è stata eseguita con pachimetro ad ultrasuoni (Optikon Mizar) e con OCT corneale (Spectral OCT SLO – OPKO, USA). Il modulo cornea dell' OCT - SLO è

stato utile per lo studio delle variazioni dello stroma e del profilo corneale.

In tutti i pazienti è stata eseguita una conta endoteliale pre operatoria e post operatoria al termine dei 9 mesi di follow-up. (Microscopio endoteliale CSO, Firenze, Italy).

Lo studio è stato condotto in accordo agli standards etici indicati dalla revisione del 2000 della Dichiarazione di Helsinki del 1964. Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato.

Materiali e cross-linking

Per facilitare il CXL al paziente e per migliorare la penetrazione del prodotto è stato studiato un contenitore in silicone a forma di cilindro del diametro di 12 mm e altezza di 3 mm e con una flangia alla base di 2 mm. La flangia, dello spessore di 0.3 mm, non appena ricoperta dalla rima palpebrale permette una stabilizzazione del cilindro sulla cornea senza la necessità del blefarostato. La elasticità del cilindro, comunque sufficientemente rigido da resistere alla pressione palpebrale, permette minimi ammiccamenti palpebrali. Il bordo esterno del cilindro e la flangia stessa esercitano inoltre una funzione di protezione del limbus corneale da una eventuale irradiazione accidentale di UV proteggendo le cellule staminali del limbus (Figure 1, 2). Come fonte di radiazioni UV è stato utilizzato l'emettitore di raggi UV-A Vega (CSO, Firenze).



Figure 3.—Trattamento con Ricrolin TE®.

Tecnica chirurgica

Tre giorni prima del trattamento è stata somministrata norfloxacin in monodose (naflox, Farmigea spa, Pisa, Italy) 1 goccia 4 volte al giorno.

Il RICROLIN TE® è stato instillato per due ore prima del trattamento (1 goccia ogni 10 minuti).

Venti minuti prima dell'inizio del trattamento la cornea è stata anestetizzata con collirio anestetico in monodose (oxybuprocaine hydrochloride 0,2%), 1 goccia ogni 5 minuti per 4 volte. Per diminuire il pericolo di esposizione agli UV delle strutture oculari retro iridee è stata indotta una miosi serrata instillando pilocarpina 1% (Allergan) 30 minuti prima del trattamento.

L'emettitore UV (Vega, CSO) è stato acceso due ore prima del trattamento. Il trattamento è stato sempre effettuato con una potenza di 2,9-3 mW/cm² misurata con il misuratore di UV a corredo della macchina. La cornea è stata irradiata con uno spot del diametro di 8 mm.

Il trattamento non è stato effettuato in una sala operatoria ma in un ambulatorio oculistico. Il paziente è stato fatto sdraiare in una poltrona reclinabile e la cute peri-oculare è stata disinfettata con iodopovidone diluito al 10% (Betadine soluzione, Meda Pharma). Non è stato utilizzato telino operatorio. Il cilindro in silicone è stato posizionato sulla cornea, tenuto in sede dalla pressione palpebrale sulle flange, ed è stato riempito con 2 gocce di RICROLIN TE® direttamente a con-



Figure 4.—Epitelio corneale al termine del trattamento: è possibile notare delle leggere fissurazioni epiteliali, ma senza segni di abrasioni corneali.



Figure 5.—Lo stesso paziente dopo 2 giorni dall'intervento: si noti la perfetta trasparenza dell'epitelio e la totale assenza di segni di sofferenza corneale.

tatto sull'epitelio corneale fino a ricoprire interamente l'apice corneale. All'occorrenza, nel caso di un ammiccamento tale da far fuoriuscire parzialmente il prodotto dal cilindro contenitore, RICROLIN TE® è stato instillato nuovamente fino ad ottenere una stratificazione omogenea della riboflavina sull'epitelio corneale.

Per ottenere una buona imbibizione dello stroma corneale attraverso l'epitelio integro, il cilindro in silicone, riempito con RICROLIN TE®, è stato lasciato a diretto contatto con la cornea per 15 minuti.

Successivamente è stato eseguito il CXL

TABLE I.— *Visus naturale e corretto.*

	Pre CXL		1 mese		3 mesi		6 mesi		9 mesi	
	CXL	Controls	CXL	Controls	CXL	Controls	CXL	Controls	CXL	Controls
UCVA	0.71±0.12	0.84±0.23	0.49±0.12	0.81±0.18	0.40±0.15	0.80±0.09	0.36±0.19	0.85±0.10	0.36±0.07	0.88±0.13
BCVA	0.35±0.23	0.46±0.21	0.26±0.10	0.48±0.29	0.22±0.08	0.50±0.06	0.18±0.16	0.62±0.08	0.16±0.10	0.66±0.11

Pre CXL = visus prima del trattamento di cross linking (CXL); UCVA= visus naturale; BCVA= visus corretto; LogMar = Logaritmo dell'angolo minimo di risoluzione; p<0.05.

TABLE II.— *Variazioni cheratometriche centrali (3 mm).*

	Pre CXL		1 mese		3 mesi		6 mesi		9 mesi	
	CXL	Controls	CXL	Controls	CXL	Controls	CXL	Controls	CXL	Controls
Sim kS	51,02±1.10	51,12±1.02	49,05±0.92	51,10±1.04	48,65±0.89	51,42±0.96	47,82±0.78	51,40±0.92	47,85±0.71	51,32±1.13
Sim kF	45,13±0.97	46,12±0.99	44,46±1.03	46,12±0.65	44,13±0.89	46,52±0.91	44,57±1,11	46,74±0.71	47,85±0.84	46,23±0.50

SimkS= cheratometria meridiano più curvo, SimkF cheratometria meridiano più piatto; Sim cyl : cilindro corneale (K1 - K2). p<0.05.

con una irradiazione di 30 minuti, secondo quanto stabilito dal protocollo di trattamento messo a punto dal Prof. Caporossi e coll.¹³ Durante il tempo di irradiazione si è sempre mantenuto un livello omogeneo di RICROLIN TE® aggiungendo una goccia mediamente ogni 3-5 minuti (Figura 3). Una semplice benda sterile adesiva è stata posizionata al canto esterno allo scopo di raccogliere eventuali gocce di RICROLIN TE® fuoriuscite dal cilindro durante il trattamento.

Al termine della procedura è stato rimosso il cilindro di silicone e i residui di RICROLIN TE® sono stati rimossi con un lavaggio della cornea con BSS. L'occhio è stato medicato con 1 goccia di norfloxacin monodose (Farmigea S.p.A.) e successivamente con lacrima artificiale a base di ac. Ialuronico 0.15% + Aminoacidi (BLU yal A, SOOFT Italia S.p.A.).

Al termine del trattamento il paziente avverte solo una leggera sensazione di corpo estraneo facilmente gestibile con lacrime artificiali.

La cornea è stata controllata alla lampada a fessura per valutarne l'integrità dell'epitelio (Figure 4, 5) ed il paziente è stato dimesso con una terapia costituita da norfloxacin monodose (1 goccia x 3), sodio ialuronato 0.15% + Aminoacidi (1 goccia x 3, per 20 giorni) e uno spray a base di liposomi con

vitamina A ed E (LACRISEK spray, BIOOS Italia) 1 spruzzo a palpebra chiusa 3 volte al giorno per 20 giorni.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita con il software Statistica Versione 8 (Statsoft Inc. Tulsa OK). I dati sono stati analizzati come media e deviazione standard negli occhi trattati e negli occhi controlaterali utilizzati come gruppo di controllo. E' stato stabilito un livello di significatività statistica pari a P<0,05.

Risultati

Visus

In Tabella I sono riportate le misurazioni del visus pre e post-trattamento con RICROLIN TE® per i nove mesi di follow-up. Il visus post operatorio, naturale e corretto inizia a migliorare già dal primo mese e prosegue fino al sesto mese. Il visus corretto prosegue il miglioramento fino al nono mese. Viceversa nel gruppo non trattato si nota un progressivo peggioramento del visus sia naturale che corretto, particolarmente evidente dopo il sesto mese, che costituisce il segno di una progressione del cheratocono. In questo

TABLE III.—*Curvatura massima (KcAK) e indici CLMI (Ma, Mc).*

	Pre CXL		1 mese		3 mesi		6 mesi		9 mesi	
	CXL	Controls	CXL	Controls	CXL	Controls	CXL	Controls	CXL	Controls
Kcak	59,12±1.10	58,89±2.02	58,01±0.92	58,92±2.34	57,42±0.89	59,43±1.87	57,31±0,78	59,86±2.45	57,56±1.21	60,06±1.13
Mc	56,46±0.97	56,31±1.93	55,73±1.41	56,29±2.18	55,52±0.89	57,02±0.91	55,49±1,11	57,59±2.02	55,51±1.23	58,18±0.93
Ma	23,89±0.75	21,91±2.05	20,07±2.42	21,98±1.67*	20,09±2.50	23,06±1.4	20,01±2.02	23,21±0.67	20,12±1.22	23,81±0.88

KcAK= Keratoconus apical keratometry (cheratometria apicale massima), ma= magnitudo assiale, mc= magnitudo apicale. p<0.05
*p>0.05.

TABLE IV.—*Andamento delle aberrazioni corneali. Rms, Coma e aberrazione sferica.*

	Pre CXL		1 mese		3 mesi		6 mesi		9 mesi	
	CXL	Controls	CXL	Controls	CXL	Controls	CXL	Controls	CXL	Controls
Rms	4,68±0.27	4,43±0.75	4,21±0.66	4,12±0.83	3,75±0.59	4,39±1.47	3,01±0,38	4,56±2.45	3,21±0.45	4,71±1.02
Coma	2,21±0.97	2,28±1.93	2,19±1.04	2,10±1.74	1,72±0.32	2,23±1.05	1,65±1,01	2,41±1.88	1,59±1.23	2,39±0.93
S.A.	0,98±0.15	1,12±.052	0,77±0.42	1,08±0.67	0,45±0.59	1,26±0.72	0,45±0.39	1,26±0.47	0,35±0.64	1,31±0.98

Rms (root mean square), S.A. (aberrazione sferica). p<0.05.



Figure 6.—Immagine OCT SLO della cornea post trattamento.



Figure 7.—Immagine OCT SLO della cornea post trattamento.

gruppo il visus naturale sembra peggiorare meno del visus corretto. I dati sono significativi ($P<0,05$).

In Tabella II sono riportati i dati cheratometrici a 3 mm rilevati dal topografo (cheratometria simulata) prima del trattamento e a 1, 3 e 6 mesi dal trattamento. In particolare è riportata la cheratometria simulata (simKS, simKF), e l'astigmatismo corneale (sim k cyl). I dati sono calcolati dal topografo in un'area centrale di 3 mm.

La Tabella III mostra le variazioni di curvatura massima dell'apice del cono (KcAK) e gli indici CLMI proposti dal software del topografo per lo studio dell'evoluzione del cheratocono.

In Tabella IV sono riportate le variazioni delle aberrazioni corneali. L'rms (root mean

square) insieme alle aberrazioni come e sferiche migliorano lentamente a partire dal primo mese fino al sesto. Successivamente sembrano stabilizzarsi. Viceversa nel caso del gruppo di controllo le aberrazioni peggiorano per tutto il periodo di follow up.

OCT corneale

L'analisi OCT prima e dopo il trattamento ha permesso di verificare la formazione di un addensamento dello stroma corneale, in forma lineare, posizionato a circa 100 micron dall'epitelio corneale (Figura 6).

Questa alterazione della struttura corneale presente dopo CXL transepiteliale è visibile dopo 1 mese circa dal trattamento. L'addensamento si trova appena al di sotto della membrana di Bowman (Figura 7).

Pachimetria

Lo spessore corneale minimo misurato prima del trattamento è stato di $412,9 \pm 21,5$ negli occhi pre CXL mentre nel gruppo di controllo è stato di $423,3 \pm 12,2$. Al termine del follow up il gruppo trattato con CXL trans epiteliale aveva uno spessore corneale minimo di $410,3 \pm 15,3$ mentre il gruppo di controllo $409 \pm 16,5$. I dati non sono significativi ($P < 0,5$)

Conta endoteliale

La conta endoteliale media misurata prima del trattamento è stata di $2\ 427 \pm 236,4$ cell/mm² negli occhi pre CXL, mentre nel gruppo di controllo è stata di $2\ 523 \pm 198,2$ cell/mm². Al termine del follow-up $2\ 387 \pm 361$ per il gruppo CXL e di $2\ 474 \pm 241$ per il gruppo di controllo. In entrambi i gruppi i dati non sono significativi ($P < 0,5$).

Trasparenza corneale

La cornea è rimasta perfettamente trasparente per tutto il periodo di follow up e non sono mai stati riscontrati segni di haze o sub edema tipici del trattamento con disepitelizzazione.

Effetti collaterali del trattamento transepiteliale

Nelle 24 ore successive 8 pazienti hanno segnalato iperemia congiuntivale e senso di corpo estraneo che è stato risolto con lacrime artificiali. Tra questi pazienti due hanno segnalato anche una leggera fotofobia che è scomparsa dopo 4 giorni dal trattamento senza terapia.

Complicanze

Non sono state evidenziate complicanze legate al trattamento trans epiteliale per tutto il periodo di follow-up.

Conclusioni

Pur con la cautela che scaturisce dalla esiguità del campione trattato, il CXL con RICROLIN TE® si è dimostrato efficace nel contenere, nel medio termine, l'evoluzione

del cheratocono. Non sono stati riscontrati effetti collaterali né durante l'intervento né dopo, per tutto il periodo di follow up.

L'esecuzione del trattamento senza la rimozione dell'epitelio e con il silicon corneal ring si è rivelata estremamente semplice ed ha evidenziato, sia per il paziente che per il chirurgo, diversi vantaggi:

- Il trattamento di Cross-Linking corneale con RICROLIN TE non richiede una sala operatoria.

- Si possono trattare anche cheratoconi con spessore corneale minimo di 380 micron e probabilmente anche meno.

- Mantenimento del visus pre-operatorio.

- Possibilità di trattare pazienti sotto i 10 anni.

- Assenza di dolore post-trattamento.

- Assenza di complicanze dovute alla disepitelizzazione.

- Il silicon corneal ring permette l'eliminazione del blefarostato e il miglioramento della compliance del paziente grazie ad un minimo ammiccamento dell'occhio.

- Il silicon corneal ring trattiene il RICROLIN TE® e ne aumenta il tempo di contatto con l'epitelio corneale.

- Il silicon corneal ring protegge il limbus corneale e le cellule staminali dalla irradiazione UV

- Ottimale compliance del paziente.

Il trattamento con epitelio integro evita il dolore post-operatorio da riepitelizzazione.

Nella nostra casistica i pazienti hanno ripreso le loro consuete attività lavorative dopo poche ore dall'intervento stesso. L'analisi dei risultati a 1 mese evidenzia un netto miglioramento del quadro topografico, statisticamente significativo se comparato all'occhio controlaterale. Il miglioramento prosegue, sia pure con minore evidenza, a 3 e a 6 mesi. I pazienti trattati hanno evidenziato una diminuzione della massima curvatura (KcAK) e un generale miglioramento degli altri indici topografici ed in particolare degli indici CLMI (Figure 8, 9).

L'analisi dello stroma corneale con OCT ha mostrato la formazione di un addensamento dello stroma in forma lineare e situato a circa 80-100 micron dalla superficie epi-

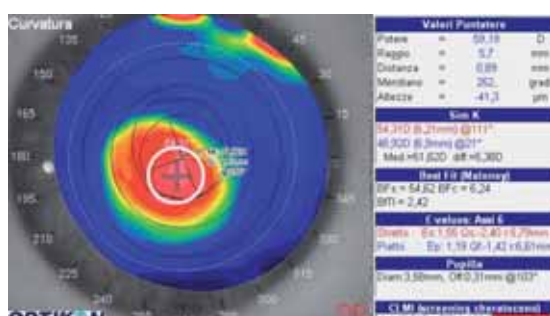


Figure 8.—Topografia corneale prima del trattamento trans epiteliale.

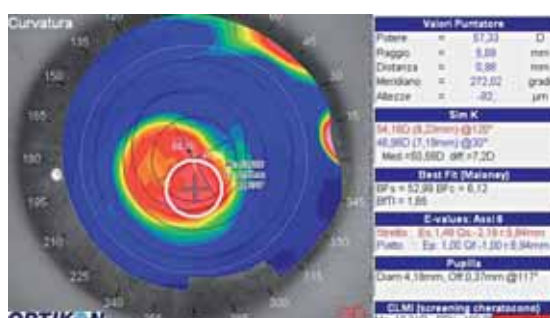


Figure 9.—Lo stesso caso al termine dei nove mesi di follow up. Si noti la netta diminuzione della curvatura massima all'apice del cono (KaCK) che passa da 59,19 a 57,33 diottrie ed una diminuzione dell'indice Ma che passa da 12,01 a 10,21 diottrie.

teliale. Questa modificazione dello stroma differisce da quella che si verifica dopo CXL con disepitelizzazione. Pertanto, anche dal punto di vista anatomico, i due tipi di CXL non danno risultati sovrapponibili ma probabilmente possono essere considerati complementari.

In questa nuova tecnica, quindi, la formazione di legami cross-linking si verifica nel terzo superiore dello stroma corneale, 20-30 micron al di sotto della membrana di Bowman, mentre l'effetto cross-linkante della tecnica con disepitelizzazione avviene a 250 micron circa di profondità.

Pur necessitando di ulteriori studi e sperimentazioni, queste evidenze aprono un nuovo scenario nella terapia del cheratocono, in quanto la tecnica trans-epiteliale non mira a sostituire quella già in uso, bensì a coadiuvarla. Infatti, grazie alla possibilità di agire senza disepitelizzazione e dunque senza sequele postoperatorie, si potrà rinforzare

l'effetto di un trattamento CXL "tradizionale" in cui per esempio non si è riusciti ad arrestare totalmente l'evoluzione del cheratocono.

Inoltre il CXL trans-epiteliale ci permette di allargare il range di inclusione dei pazienti, in quanto grazie alla maggiore compliance sarà possibile trattare bambini sempre più giovani (nella nostra casistica vi sono due piccoli pazienti di 12 anni), quindi con un cheratocono in stadio iniziale, rallentandone l'evoluzione fino ad un'età (14-15 anni) in cui sarà più agevole effettuare una eventuale esecuzione di un CXL con disepitelizzazione, allo scopo di bloccare definitivamente la patologia.

Infine è importante segnalare come nella nostra casistica sia presente anche un giovane paziente portatore di handicap, in quanto affetto da Trisomia 21 (Sindrome di Down), a dimostrazione della possibilità di trattare con il CXL trans-epiteliale anche soggetti "difficili", che mal si presterebbero ad una tecnica più invasiva come quella con disepitelizzazione.

Riassunto

Obiettivo. Obiettivo del presente lavoro è stato quello di studiare l'efficacia del Cross Linking Trans Epiteliale in pazienti con cheratocono evolutivo.

Metodi. Sono stati arruolati pazienti con storia documentata di cheratocono evolutivo; è stato trattato l'occhio peggiore, mentre l'occhio adelfo è stato utilizzato come controllo. L'intervento di Cross-linking transepiteliale (CXL TE) è stato effettuato attraverso 6 steps di irraggiamento mediante sorgente laser CBM X-linker VEGA® e instillazione di Ricrolin TE® (Riboflavina 0.1%, destrano T500 ed enhancer per aumentare il passaggio del composto attraverso l'epitelio corneale) ogni 5 minuti, previa due ore di imbibizione con Ricrolin TE dell'occhio da trattare.

Risultati. Nel gruppo trattato con CXL TE, si è evidenziato un miglioramento progressivo dei valori topografici ed aberrometrici senza haze né altri effetti collaterali. I ponti di cross-linking visibili con la microscopia confocale a partire da cinque mesi dopo il trattamento. Viceversa, nel gruppo di controllo si è evidenziato un peggioramento di tutti gli indici.

Conclusioni. Il CXL Trans Epiteliale si è dimostrato pienamente efficace nel rallentare l'evoluzione del cheratocono, migliorando in modo statisticamente significativo l'evoluzione della malattia. Grazie al trattamento trans epiteliale e all'assenza di effetti collaterali, il CXL TE permette il trattamento di cheratoconi

con spessore corneale inferiore a 400 micron, pazienti sotto i 12 anni e "complicati" (es. Trisomia 21), soggetti con più di 35 anni o con un K medio superiore a 55. A differenza del CXL tradizionale, grazie alla conservazione dell'epitelio, il CXL TE garantisce una miglior compliance del paziente con assenza di dolore post-trattamento e senza peggioramento del visus né haze post operatorio. In conclusione il CXL TE è un nuovo tipo di trattamento che agisce sul terzo anteriore della cornea e che grazie all'assenza di effetti collaterali e alla facilità di esecuzione si affianca al trattamento di CXL tradizionale che, viceversa, agisce nel terzo posteriore della cornea.

Parole chiave: Collagene - Reagenti per crosslinking - Cornea.

References

1. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66:97-103.
2. Spörl E, Huhle M, Kasper M, Seiler T. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking. *Ophthalmologe* 1997;94:902-6.
3. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1780-5.
4. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-7.
5. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:893-9.
6. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, Traversi C, Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:580-2.
7. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T *et al.* Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009;116:369-78.
8. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:837-45.
9. Nahas G G, Sutin K M, Fermon C, Streat S, Wiklund L, Wahlander S *et al.* Guidelines for the treatment of acidaemia with THAM. *Drugs* 1998;55:191-224.
10. Bailey I, Lovie J. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt* 1976;53:740-5.
11. Ferris FL III, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982;94:91-6.
12. Mahmoud AM, Roberts CJ, Lembach RG, Twa MD, Herderick EE, McMahon TT. CLMI: the cone location and magnitude index. CLEK Study Group. *Cornea* 2008;27:480-7.
13. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Sergio P, Caporossi T, Caporossi A. Conservative treatment of keratoconus by riboflavin-uva-induced cross-linking of corneal collagen: qualitative investigation. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:530-5.