

## *Cross-Linking corneale e Cheratocono*

Dott. Luca Avoni Medico Chirurgo Oculista  
e  
Edoardo Marani -Optometrista -  
*Fellow British Contact lens Association*  
*Fellow International Association Contact Lens Educators*

### *Il Cheratocono:*

Il Cheratocono è una patologia degenerativa non infiammatoria della cornea, ad eziologia incerta, che compare generalmente nell'età della pubertà.

E' solitamente bilaterale e asimmetrica ed è caratterizzata da astigmatismo irregolare (spesso associato a miopia) e assottigliamento corneale<sup>1</sup>. Si tratta di una malattia progressiva ad andamento variabile che può andare incontro alla necessità di sottoporsi ad intervento di cheratoplastica (trapianto di cornea)<sup>2</sup>.

L'impiego della moderna diagnostica strumentale ha permesso di stimare un'incidenza della malattia molto superiore a quanto riportato sino a poco tempo fa dalla letteratura (1 caso su 2000 persone) ricollocando tale stima a 1 caso ogni 450 persone<sup>1</sup>.

### *La cornea: cosa accade nel cheratocono?*

La biomeccanica è una scienza che consente di descrivere quantitativamente le proprietà dei materiali biologici; tali proprietà sono importanti perché definiscono le caratteristiche e le funzioni di un tessuto<sup>2</sup>.

Le proprietà biomeccaniche della cornea dipendono dalle caratteristiche delle fibre collagene che la costituiscono (i mattoni della cornea), dai ponti o legami interfibrillari (il cemento) e dalla loro disposizione/orientamento<sup>3</sup>.

Nei pazienti affetti da cheratocono la resistenza biomeccanica della cornea risulta decisamente ridotta ed è la metà di quella che caratterizza una cornea normale<sup>3</sup>.

### *Approccio Clinico:*

Di fronte ad un paziente con cheratocono si devono risolvere essenzialmente due problematiche:

la prima è fermare un'eventuale progressione della malattia in presenza delle opportune indicazioni e questo lo si può ottenere mediante il cross-linking,

la seconda è quella di far vedere il paziente e a seconda dello stadio della malattia si possono utilizzare occhiali, lenti a contatto o terapie chirurgiche come gli anelli intrastromali e gli interventi di cheratoplastica (trapianto di cornea).

L'approccio clinico più attuale in presenza di cheratocono segue tre principali direzioni<sup>1</sup>

1. Prevenzione o rallentamento della progressione del cheratocono.
2. Correzione o riduzione del difetto visivo e delle aberrazioni conseguenti al cheratocono generalmente mediante lenti a contatto o occhiale.
3. Sostituzione della cornea malata (trapianto di cornea) nelle forme più avanzate di cheratocono e/o nei pazienti che non trovano miglioramento con le lenti a contatto o la cui condizione clinica renda necessario l'intervento.

### *Il Cross-Linking corneale: indicazioni e modalità.*

Il Cross-Linking corneale ideato a Dresda, in Germania, nel 1997 e introdotto per la prima volta in Italia nel 2004 è una tecnica parachirurgica che consiste nella foto-polimerizzazione delle fibre del collagene stromale della cornea grazie all'effetto combinato di una sostanza fotosensibile (Riboflavina o Vitamina B2) irradiata con radiazioni UV-A<sup>1</sup> previa asportazione dell'epitelio corneale.

I criteri di inclusione sono:

- Età 10-26 anni
- Spessore corneale > 400 μ
- Cornea trasparente
- Progressione del cheratocono clinicamente e strumentalmente documentata

Tuttavia in condizioni particolari e selezionando il paziente caso per caso è possibile estendere l'età a 36 anni nel caso in cui si evidenzi un peggioramento della condizione.

È utile ricordare che la diagnosi di cheratocono nel paziente in età pediatrica rappresenta un fattore prognostico negativo in quanto i soggetti giovani sono maggiormente a rischio di una più rapida progressione della patologia<sup>12</sup>.

A tale proposito al termine di uno studio che ha incluso 152 pazienti di età compresa tra i 10 e i 18 anni è stato osservato che a distanza di 36 mesi il cross-linking corneale ha permesso di conseguire buoni risultati funzionali nonché una stabilità della progressione del cheratocono<sup>13</sup>.

Esiste la possibilità di trattare anche cheratoconi con spessori inferiori a 400 micron con tecniche trans epiteliali o a seconda della strumentazione utilizzata.

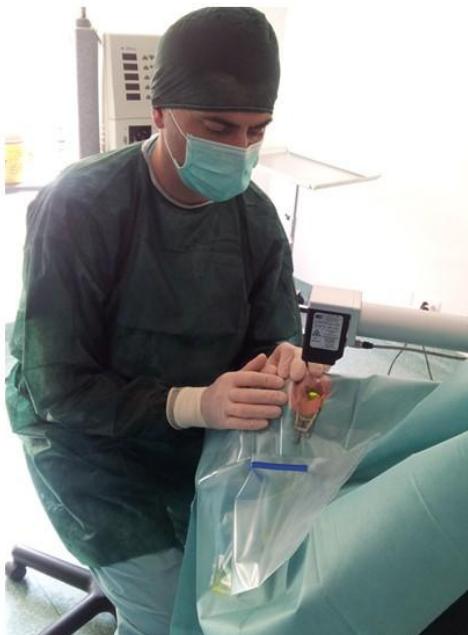
Queste sono indicazioni generiche e ogni caso va studiato e approfondito a se stante.

### *L'intervento*

Il paziente viene fatto accomodare sul lettino operatorio dopo avere anestetizzato l'occhio mediante un collirio. Viene quindi applicato un piccolo strumento chiamato blefarostato che permette di mantenere l'occhio aperto e infine viene rimosso l'epitelio corneale (Cross-Linking "convenzionale"- Tecnica Epi-Off).

A questo punto viene somministrata sulla cornea goccia a goccia e a brevi intervalli la sostanza fotosensibile (Riboflavina) la quale viene quindi esposta a UV-A (ultravioletti) per un tempo di circa 30 minuti (variabile a seconda della strumentazione utilizzata).

Durante questo arco di tempo il paziente dovrà fissare una piccola luce ed il chirurgo controllerà che l'occhio sia correttamente posizionato ed allineato con la sorgente che emette la radiazione UV-A. **Foto 1**



**Foto 1. Dott. Luca Avoni durante un trattamento di Cross-Linking**

Terminata la procedura l'occhio viene medicato e si applica una lente a contatto morbida che ha la funzione di favorire la guarigione e ridurre il dolore post -operatorio; la lente verrà rimossa dopo 4-5 giorni.

Per alcuni giorni successivi all'intervento la visione è sfuocata ed è abbastanza frequente avvertire una sensazione di fastidio/dolore; tali sintomi sono ben controllabili seguendo con massimo scrupolo la terapia prescritta che ha altresì la funzione di favorire una completa guarigione.

Sulla scorta delle osservazioni cliniche e strumentali in alcuni casi l'epitelio corneale non viene rimosso e la procedura viene definita Cross-Linking transepiteliale (Epi-On).

Il Cross-Linking corneale transepiteliale viene infatti eseguito senza la necessità di rimozione dell'epitelio corneale.

La sostanza fotosensibile (Riboflavina) raggiunge la giusta concentrazione stromale grazie all'associazione con altre sostanze (enhancer) e, più recentemente, è stata adottata una nuova tecnica nota con il nome di "Iontoforesi", peraltro già utilizzata in altri ambiti<sup>6-7</sup>.

Questa tecnica si basa sull'applicazione di una corrente elettrica di bassa entità che favorisce la penetrazione della riboflavina<sup>8-9</sup> attraverso l'epitelio dimezzando i tempi di imbibizione ed il disagio del paziente<sup>8</sup>.

Al termine di uno studio sperimentale condotto su 26 occhi alcuni ricercatori<sup>8</sup> concludono che entrambi i trattamenti (Cross-Linking epi-off ed epi-on) risulterebbero ugualmente efficaci nella stabilizzazione della progressione del cheratocono ma, a differenza del Cross-Linking epi-off, la tecnica transepiteliale mediante iontoporesi è meno invasiva e potenzialmente meno soggetta a rischi di complicanze di natura cicatriziale.

Più recentemente tuttavia altri ricercatori<sup>10</sup> al termine di uno studio clinico sono giunti a conclusioni differenti che meritano di essere considerate con attenzione.

Lo scopo della loro sperimentazione era quello di valutare l'efficacia del Cross-Linking transepiteliale (tecnica epi-off) nei soggetti giovani affetti da cheratocono in evoluzione.

Lo studio ha coinvolto 26 pazienti di età compresa tra gli 11 e i 26 anni ai quali è stato trattato un solo occhio (totale 26 occhi) seguendo la tecnica epi-off.

I risultati a distanza di 3-6 mesi hanno evidenziato un graduale incremento della progressione della patologia clinicamente e strumentalmente documentata al punto che nel 55% dei pazienti in età pediatrica (<18 anni) è stato necessario ripetere il trattamento con tecnica "convenzionale" (epi-off) a causa di significativi peggioramenti di tutti i parametri a distanza di 12 mesi.<sup>10</sup>

Alla luce di quanto osservato gli Autori concludono affermando che il trattamento di Cross-Linking transepiteliale dovrebbe essere riservato a pazienti con spessore corneale inferiore a 400 $\mu$  e in soggetti di età superiore a 26 anni che evidenziano una progressione lenta del cheratocono.

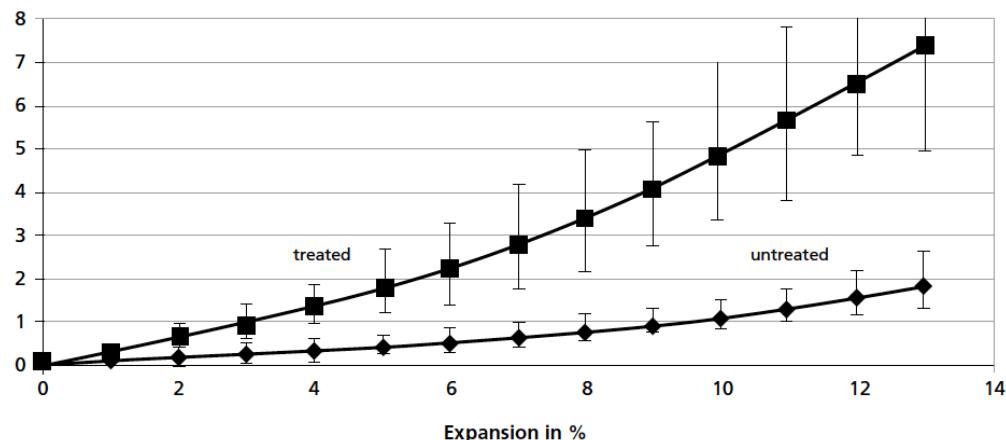
La tecnica transepiteliale non risulterebbe pertanto indicata nei pazienti di età inferiore ai 18 anni con spessore corneale superiore a 400 $\mu$ .<sup>10</sup>

Nel caso in cui non vi siano le condizioni per un trattamento transepiteliale è possibile utilizzare la soluzione fotosensibile (riboflavina) in forma ipo-osmolare; questa particolare formulazione di riboflavina ha lo scopo di aumentare lo spessore corneale rendendo possibile il Cross-Linking epi-off con buoni risultati<sup>11</sup>.

### *Effetti biomeccanici del Cross-Linking:*

Gli effetti biomeccanici del cross-linking sono ormai ben documentati. Utilizzando strumenti molto sofisticati alcuni studi hanno evidenziato che il coefficiente di rigidità di una cornea sottoposta a tale procedura aumenta di oltre il 300% rispetto a quello di una cornea non trattata<sup>4</sup> e che si verifica altresì un notevole incremento della resistenza allo stiramento<sup>2</sup>

#### **Grafico 1**



**Grafico 1** (da Wollensak, Spoerl, Seiler)

Il grafico mostra l'incremento di resistenza allo stiramento della cornea dopo cross-linking del collagene, rispetto alla cornea di controllo.

## Grafico 1 tratto da voce bibliografica <sup>2</sup>

A tale proposito è utile ricordare che gli effetti biomeccanici del Cross-Linking transepiteliale risultano ridotti del 70% rispetto al alla tecnica “convenzionale” (epi-off)<sup>10</sup>.

Il cross-linking corneale è quindi indicato nel trattamento parachirurgico conservativo del cheratocono in quanto determina un rallentamento della sua progressione e previene la necessità di trapianto corneale<sup>2-5</sup>. In particolare il trattamento trova indicazione nelle seguenti condizioni <sup>2</sup>:

1. Cheratocono clinicamente, topograficamente e pachimetricamente documentato.
2. Cheratocono in evoluzione clinicamente e strumentalmente documentato.

Il cross-linking è una procedura scarsamente invasiva, di semplice esecuzione e ripetibile nel tempo<sup>2</sup> anche se ad oggi non vi sono report di casi in cui è stato necessario ripetere il trattamento. Non danneggia gli strati corneali più profondi (endotelio) se vengono adottate le corrette indicazioni<sup>2</sup> e la sua procedura non rappresenta una controindicazione all'eventuale intervento chirurgico di cheratoplastica (trapianto di cornea)<sup>2</sup>

I criteri di selezione per stabilire se un soggetto è un candidato idoneo al cross-linking corneale seguono protocolli validati che si basano su valutazioni cliniche e dati diagnostico-strumentali.

### *Ultimi dati della ricerca sul cross-linking.*

#### *Cosa possiamo concludere?*

Uno studio recente pubblicato sulla rivista *Ophthalmology* ha riportato dati estremamente interessanti in merito alla efficacia e sicurezza a lungo termine (follow up di 5 anni) del trattamento con cross-linking eseguito su 40 occhi di 32 pazienti con cheratocono in evoluzione<sup>5</sup>.

I pazienti, di età compresa tra i 15 e 35 anni, sono stati valutati e sottoposti a trattamento di cross-linking corneale seguendo la tecnica convenzionale. I controlli post operatori, escludendo quelli di routine, sono stati effettuati a distanza di 1 mese, 3 mesi e 6 mesi di distanza dall'intervento e, i successivi, a distanza di 1 anno, 2 anni, 4 anni e 5 anni.

A distanza di 5 anni dall'intervento non sono state evidenziate variazioni clinicamente e statisticamente significative della superficie corneale valutate mediante topografia corneale ne sono state riscontrate modifiche dello spessore corneale centrale misurato mediante pachimetria ottica<sup>5</sup>.

La visione è rimasta simile ai valori riscontrati prima del trattamento e non sono state evidenziate modifiche statisticamente significative del valore di miopia e di astigmatismo<sup>5</sup>.

Relativamente a quest'ultimo aspetto altri studi hanno invece evidenziato significativi miglioramenti della acuità visiva dopo cross-linking rispetto ai valori rilevati pre-trattamento.

Gli Autori quindi concludono<sup>5</sup> che il trattamento del cheratocono in evoluzione mediante cross-linking corneale può fermare l'evoluzione della malattia in maniera efficace e sicura consentendo altresì di evitare procedure chirurgiche più invasive quali il trapianto di cornea.

## Bibliografia:

1. A.Caporossi, C.Mazzotta, S.Baiocchi, A.Balestrazzi, T.Caporossi. *Keratoconus Therapeutic Guidelines Based on Staging: From Cross-linking to Penetrating Keratoplasty*. Estratto da Minerva Oftalmologica. Giugno 2008;vol 167,N.2:43-58.
2. A.Caporossi, C.Mazzotta, S.Baiocchi. *Principi, indicazioni, tecnica e risultati del Cross-Linking corneale Riboflavina+UVA nella terapia del cheratocono evolutivo*. Cross Linking I.N.C Editore 2007;cap.1: 9-12.
3. A.Caporossi, S.Baiocchi, C.Mazzotta, C.Traversi, T.Caporossi. *Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen*. J Cataract Refract Surg 2006;32:837-845
4. Gregor Wallensak. *Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope*. Curr Opin Ophthalmol 2006;17:356-360.
5. Hassan Hashemi, Mohammad Amin Sehedian, Mohammad Miraftab, Akbar Fatauhi, Soheila Asgari. *Corneal Cross-Linking with Riboflavin and Ultraviolet A Irradiation for keratoconus*. Ophthalmology . August 2013;vol 120, n.8:1515-1520.
6. MA Patane, A.Cohen et al. *Ocular Iontophoresis of EGP-437 (dexametasone phosphate) in dry eye patients:results of a randomized clinical trial*. Clin Ophthalmol 2011;5:633-643.
7. AE Cohen, C. Assang et al. *Evaluation of dexametasone phosphate delivered by ocular iontophoresis for treating non infectious anteriore uveitis*. Ophthalmology. Jan 2012;119(1):66-73
8. L. Mastropasqua, M.Nobile, R.Calienno, M.Lanzini. *Cross-Linking corneale effettuato con tecnica transepiteliale: risultati clinici, topografici e morfologici*. Ottica Fisiopatologica 2012; XVII:97-102.
9. Frederik Raiskup, Eberhard Spoerl. *Corneal Crosslinking with Riboflavin and Ultraviolet A.I. Principles*. The Ocular Surface. April 2013;vol.11,n.2:65-74.
10. A.Caporossi, C.Mazzotta, A.L.Paradiso, S.Baiocchi, D.Marigliani, T.Caporossi. *Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus:24 month clinical results*. J Cataract Refract Surg. 2013;39:1157-1163.
11. Frederik Raiskup, Eberhard Spoerl. *Corneal Cross-linking with Hypo-osmolar Riboflavin Solution in Thin Keratoconic Corneas*. Am J Ophthalmology 2011;152:28-32
12. Frederik Raiskup,Eberhard Spoerl. *Corneal Crosslinking with Riboflavin and Ultraviolet A. Part II. Clinical Indications and Results*. The Ocular Surface. April 2012;vol.11,n.2:93-108
13. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S. *Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients*. Cornea 2012;31:227-31.
14. Marie Eve Legare, Alfonso Iovieno, Sonia N.Yeung, Peter Kim, Alejandro Lichtinger, Simon Hollands, Allan R. Slomovic, David S. Rootman. *Corneal collagen cross-linking using Riboflavin and ultraviolet A for the treatment of mild do moderate keratoconus: 2-year follow up*. Can J Ophthalmol 2013;48:63-68