

CROSS-LINKING CORNEALE EFFETTUATO CON TECNICA TRANSEPITELIALE: RISULTATI CLINICI, TOPOGRAFICI E MORFOLOGICI

Leonardo MASTROPASQUA, Mario NUBILE, Roberta CALIENNO, Manuela LANZINI

Centro Regionale di Eccellenza in Oftalmologia - Università "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

ABSTRACT

The aim of the study is to evaluate the efficacy and the corneal morphological response of transepithelial cross-linking performed on 90 patients affected by progressive keratoconus. Patients with a history of progressive keratoconus were recruited for the study. The treatment showed an effectiveness in the stabilization of the keratoconus progression during the follow-up period. UCVA improved from 0,52 logMAR units (pre-operative) to 0,39 logMAR (12 months follow-up), remaining stable after 18 months; BSCVS showed a progressive improvement from 0,21 logMAR (pre-operative) to 0,16 logMAR (12 months follow-up), remaining stable after 18 months.

Topographic analysis proves an effective stabilization in K2 and Kmax and in pachimetry values. Confocal microscopy showed that changes in terms of stromal inflammation and reduction of keratocytic density are less evident in patients treated with transepithelial technique compared to the standard one. This suggests that transepithelial treatment turns out to be much less invasive and damaging for the corneal tissue itself. The two techniques are both effective to halt keratoconus progression.

Ottica fisiopat 2012; XVII: 97-102

97

IL CROSS-LINKING CORNEALE TRANSEPITELIALE (CXL-TE)

Il Cross-Linking corneale transepitheliale (CXL-TE) consiste in un trattamento di CXL senza necessità di rimozione dell'epitelio corneale (epi-on).

Il raggiungimento di una concentrazione stromale di riboflavina adeguata per l'intervento di CXL è possibile grazie ad una specifica formulazione (RICROLIN® TE), che associa alla riboflavina 0,1%, altre sostanze (enhancer) in grado di facilitarne il passaggio attraverso l'epitelio integro.

I primi lavori disponibili in letteratura¹ hanno riportato un'efficacia della tecnica, sul medio termine (18 mesi), pari a quella della tecnica standard (epi-off): i risultati refrattivi dimostrano un miglioramento della UCVA (visus naturale) e della BSCVA (visus meglio corretto) già a partire dal primo mese post-operatorio. L'effetto del

trattamento risulta concentrato nella porzione stromale più anteriore (responsabile della forma corneale). L'esperienza del nostro gruppo di studio dell'Università di Chieti-Pescara ha riguardato in prima fase la valutazione della differente risposta del tessuto corneale al trattamento di CXL epi-on ed epi-off e successivamente la valutazione dei risultati clinici e topografici su 90 occhi di pazienti affetti da cheratocono progressivo, arruolati per trattamento di cross-linking corneale con tecnica transepitheliale.

I criteri di inclusione nello studio hanno riguardato la progressione degli indici cheratometrici documentata tramite topografia altitudinale in un intervallo di tempo inferiore ad un anno (incremento del K-reading superiore ad 1 D), thinnest point maggiore di 400 micron, trasparenza corneale.

L'analisi morfologica ha compreso studi ex vivo, i cui risultati sono stati

AUTORE CORRISPONDENTE

Mario Nubile,
mnable@unich.it

PAROLE CHIAVE:

cheratocono, cross-linking transepitheliale, CXL-TE, morfologia corneale, iontoforesi.

KEY WORDS:

Keratoconus, transepithelial cross-linking, TE-CXL, corneal morphology, iontophoresis.

recentemente pubblicati sull'*American Journal of Ophthalmology*², che hanno dimostrato una minore invasività della tecnica transepiteliale sul plesso nervoso stromale che è risultato evidentemente alterato nei pazienti trattati con tecnica standard, mentre è apparso conservato nella struttura delle fibre neurali nelle cornee sottoposte a tecnica transepiteliale. Gli studi in vivo sono stati recentemente presentati nell'ambito dell'*American Academy of Ophthalmology*³ ed hanno compreso analisi in microscopia confocale laser (HRT 3, Heidelberg®) ed OCT del segmento anteriore (Optovue, RTVue®) acquisiti su 80 occhi trattati in modo randomizzato con CXL standard o transepiteliale.

Negli occhi trattati con metodica epi-off la microscopia confocale ha dimostrato che la tecnica tradizionale induce una marcata risposta infiammatoria stromale che si evidenzia con la presenza di edema, attivazione dei cheratociti e riduzione della densità dei cheratociti stromali anteriori che rimane significativa anche dopo 12 mesi dal trattamento.

Nei pazienti trattati con tecnica transepiteliale invece tale risposta infiammatoria risulta essere minimamente rilevabile solo durante la prima settimana postoperatoria, mentre ai controlli successivi non sono evidenti segni di edema ed attivazione infiammatoria stromale. La densità dei cheratociti rimane stabile per tutto il periodo di follow-up. La tecnica transepiteliale risulta pertanto essere molto meno invasiva e dannosa sul tessuto corneale stesso. La linea di demarcazione

stromale, che sembra indicare la profondità dello stroma interessato dalla reazione infiammatoria, risulta essere significativamente più profonda nei pazienti sottoposti a trattamento standard e tende a persistere fino al termine del follow-up. Nei pazienti trattati con tecnica transepiteliale la "demarcation line" risulta difficilmente distinguibile durante la prima settimana postoperatoria e non è più identificabile ai controlli successivi, a conferma di una minore invasività della tecnica epi-on rispetto alla tecnica epi-off.

È stato successivamente effettuato uno studio topografico e refrattivo su 90 occhi trattati con cross-linking transepiteliale, mantenendo gli stessi criteri di inclusione ma con la possibilità di includere pazienti con un thinnest point maggiore di 350 micron.

I pazienti inclusi nello studio erano affetti da cheratocono I stadio (26 occhi), II stadio (37 occhi) e III stadio (27 occhi) della classificazione secondo Krumeich.

I pazienti sono stati valutati dopo 1 settimana, e dopo 1, 3, 6, 12 e 18 mesi dall'intervento di CXL-TE.

Nell'ambito di ogni controllo sono stati sottoposti a controllo soggettivo del visus (UCVA e BSCVA, espresse come scala LogMAR), a topografia corneale (K1 e K2, Kmax), mappa pachimetrica (Pentacam RTVue®). Tutti i pazienti esaminati hanno raggiunto un follow-up minimo di 6 mesi, mentre per il 24,4% dei pazienti (n° 22) è disponibile un follow-up di 18 mesi.

Durante il periodo di follow-up l'esame soggettivo del visus ha evidenziato un'ottima efficacia del CXL transepiteliale nella stabilizzazione

fig. 1



fig. 1
Elettrodo (-)
posizionato sulla
cornea.

della progressione del cheratocono: la UCVA media ha mostrato un miglioramento passando da 0,52 unità logMAR del pre-operatorio, a 0,39 unità logMAR a 12 mesi di follow-up, che rimane stabile a 18 mesi dal trattamento (0,37 logMAR); la BSCVA media ha mostrato un miglioramento progressivo passando da 0,21 unità logMAR del pre-operatorio, a 0,16 unità logMAR a 12 mesi di follow-up, a 0,15 unità logMAR a 18 mesi dal trattamento.

L'analisi topografica nei due gruppi ha dimostrato una sostanziale stabilizzazione del K2 e del Kmax e dei valori pachimetrici.

Il CXL-TE risulta, come il CXL standard, efficace nella stabilizzazione del cheratocono, ma determina un minor discomfort oculare e garantisce un recupero visivo rapido.

La metodica di trattamento transepiteliale presenta numerosi vantaggi: non richiede necessariamente di essere eseguita in sala operatoria, permette il trattamento anche di quei pazienti che non rientrano nei criteri di inclusione del CXL con disepitelizzazione, come i cheratoconi con spessore corneale inferiore a 400 μm in thinnest point, pazienti difficili da trattare con una tecnica più invasiva, come quelli poco collaborativi (bambini, pazienti affetti da sindrome di Down), riduce le

possibili complicanze post-operatorie. Il CXL transepiteliale consente inoltre di evitare il doloroso decorso post-operatorio, sia il peggioramento del visus a cui si assiste nei primi 2-3 mesi successivi all'intervento con la tecnica standard: questo rende il trattamento indicato anche nei pazienti che devono riprendere in tempi rapidi la propria attività lavorativa. L'intervento di CXL-TE pertanto, oltre ad una buona efficacia, è caratterizzato da una ottima compliance da parte del paziente, superiore rispetto alla tecnica standard.

La recente ricerca scientifica si sta indirizzando verso un'ulteriore ottimizzazione della procedura, che possa coniugare l'efficacia e la sicurezza del trattamento transepiteliale ad una maggiore facilità e rapidità di trattamento, tramite una nuova tecnica chiamata IONTOFORESI. La iontoforesi è una tecnica basata sull'applicazione di una corrente elettrica a bassa intensità a sostanze ioniche, per incrementare il loro passaggio attraverso una membrana biologica. La tecnica è già nota in oftalmologia e gli studi condotti hanno dimostrato che essa, alle intensità di corrente utilizzate, è risultata completamente innocua per le strutture sensibili dell'occhio e ben tollerata dai pazienti^{5,6}.

Il trattamento viene effettuato mediante l'applicazione sul paziente di due elettrodi collegati ad un generatore di corrente. Il primo dei due elettrodi consiste in un patch da posizionare sulla fronte (polo +) ed il secondo è un ring in gomma da applicare sull'occhio da trattare (polo -), (Fig. 1).

fig. 2

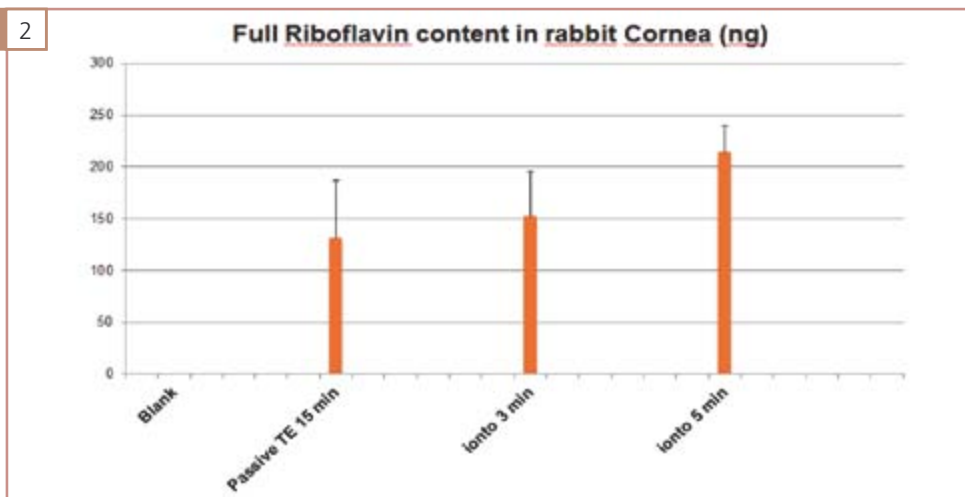


fig. 2
Concentrazione della riboflavina nello stroma delle cornee di coniglio dopo applicazione di iontoforesi 3' e 5' vs imbibizione passiva 15'.

La penetrazione transepiteliale della riboflavina, favorita dall'applicazione di un campo elettrico a bassa intensità, facilita perciò l'intervento di cross-linking corneale abbreviando i tempi di imbibizione, evitando l'intervento di disepitelizzazione e riducendo quindi il disagio del paziente.

Gli studi preclinici condotti hanno dimostrato la penetrazione della riboflavina nelle cornee umane (ex vivo) e nelle cornee animali (in vivo). La fase di irraggiamento del CXL non risulta variata rispetto alla tecnica TE con imbibizione passiva.

VALUTAZIONE DELLA PENETRAZIONE DELLA RIBOFLAVINA

Gli studi di cinetica hanno dimostrato che la iontoforesi veicola in 3' nella cornea quantità di riboflavina equivalenti a 15' di permeazione passiva con TE, e in 5' una quantità 60% superiore (Fig. 2). Il passaggio di riboflavina nello stroma corneale mediante iontoforesi è superiore a quello passivo: il tempo di imbibizione pertanto può essere ridotto a 5 min con l'applicazione della iontoforesi.

DISCUSSIONE

Dai dati dello studio emerge che le due tecniche di cross-linking epi-on ed epi-off risultano egualmente efficaci nella stabilizzazione della progressione del cheratocono: i valori topografici e pachimetrici risultano infatti stabili per tutto il periodo di follow-up (6-18 mesi), l'esame soggettivo del visus mostra un significativo miglioramento della qualità della visione.

I due trattamenti differiscono notevolmente nella risposta infiammatoria tissutale. Il cross-linking transepiteliale risulta essere una tecnica meno aggressiva che rispetta maggiormente la morfologia del tessuto trattato e può potenzialmente evitare il rischio di complicanze di natura cicatriziale (opacità stromale, haze), dovute alla fibrosi stromale che scaturisce da processi infiammatori indotti. Il CXL transepiteliale può proporsi quindi come una tecnica alternativa a quella tradizionale, ugualmente efficace ma meno invasiva sui tessuti, con riduzione del discomfort del paziente e delle complicanze che si associano comunemente alla tecnica tradizionale e ne compromettono a volte il

risultato clinico.

La iontoforesi, una nuova tecnica di permeazione rapida dello stroma corneale con riboflavina che si basa sull'applicazione di un campo elettrico a bassa intensità a farmaci provvisti di carica ionica permetterà, in un prossimo futuro, di coniugare l'efficacia e la sicurezza della tecnica transepiteliale ad una maggiore facilità e rapidità di trattamento: la combinazione di una nuova formulazione di riboflavina "ottimizzata" per la iontoforesi abbinata a questa nuova tecnica potrà consentire un dimezzamento dei tempi di imbibizione, riducendo a 30 minuti la durata totale del trattamento di CXL, senza diminuirne la sicurezza e l'efficacia.

RIASSUNTO

Il cross-Linking corneale transepiteliale (CXL-TE) è un trattamento di CXL senza necessità di rimozione dell'epitelio corneale (epi-on). La metodica di trattamento transepiteliale presenta numerosi vantaggi: non richiede necessariamente di essere eseguita in sala operatoria, permette il trattamento anche di quei pazienti che non rientrano nei criteri di inclusione del CXL con diseptelizzazione (epi-off), come i cheratoconi con spessore corneale inferiore a 400 µm in thinnest point, pazienti difficili da trattare con una tecnica più invasiva, come quelli poco collaborativi (bambini, pazienti affetti da sindrome di Down). Questa tecnica permette inoltre di ridurre le possibili complicanze post-operatorie.

Lo studio condotto dall'università di Chieti aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia del cross-linking corneale transepiteliale su 90 pazienti affetti da cheratocono progressivo.

Sono stati inoltre indagati gli effetti del trattamento sulla morfologia corneale.

I pazienti inclusi nello studio erano affetti da cheratocono I stadio (26 occhi), II stadio (37 occhi) e III stadio (27 occhi) della classificazione secondo Krumeich.

I pazienti sono stati valutati dopo 1 settimana, e dopo 1, 3, 6, 12 e 18 mesi dall'intervento di CXL-transepiteliale. Nell'ambito di ogni controllo sono stati sottoposti a controllo soggettivo del visus (UCVA e BSCVA, espresse come scala LogMAR), a topografia corneale (K1 e K2, Kmax), mappa pachimetrica (Pentacam RTVue®). Tutti i pazienti esaminati hanno raggiunto un follow-up minimo di 6 mesi, mentre per il 24,4% dei pazienti (n° 22) è disponibile un follow-up di 18 mesi.

Durante il periodo di follow-up l'esame soggettivo del visus ha evidenziato un'ottima efficacia del CXL TE nella stabilizzazione della progressione del cheratocono: per la UCVA media ha mostrato un miglioramento passando da 0,52 unità logMAR del pre-operatorio, a 0,39 unità logMAR a 12 mesi di follow-up, che rimane stabile a 18 mesi dal trattamento (0,37 LogMAR); la BSCVA media ha mostrato un miglioramento progressivo passando da 0,21 unità logMAR del pre-operatorio, a 0,16 unità logMAR a 12 mesi di follow-up, a 0,15 unità logMAR a 18 mesi dal trattamento.

L'analisi topografica nei due gruppi ha dimostrato una sostanziale stabilizzazione del K2 e del Kmax e dei valori pachimetrici.

L'analisi morfologica condotta al microscopio confocale evidenzia, nei pazienti trattati con tecnica transepiteliale, come la risposta infiammatoria risulta essere minimamente rilevabile solo durante la prima settimana postoperatoria, mentre ai controlli successivi non sono evidenti segni di edema ed attivazione infiammatoria stromale.

Il CXL-transepiteliale risulta, come il CXL standard, efficace nella stabilizzazione del cheratocono, ma determina un minor discomfort oculare e garantisce un recupero visivo rapido.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1 Filippello M, Stagni E, O'Brart D. J Cataract Refract Surg **38**(2): 283-91, 2012 Feb
- 2 Al-Aqaba M, Calienno R, Fares U, Otri AM, Mastropasqua L, Nubile M, Dua HS. Am J Ophthalmol **153**(2): 258-266, 2012 Feb
- 3 Lanzini M, Calienno R, Colasante M, Capponi A, Nubile M, Mastropasqua L. *Traditional and Transepithelial Corneal Crosslinking: In Vivo Morphological Study.* AAO, Orlando 22-25 ottobre 2011.
- 4 Nubile M, Lanzini M, Calienno R, Mastropasqua L. *Transepithelial collagen crosslinking. Clinical and Morphological results. Follow-up at 12 months.* 7th international congress of Crosslinking. Zurich 9-10 dicembre 2011.
- 5 Patane MA, Cohen A, From S, Torkildsen G, Welch D, Ousler GW 3rd. *Ocular iontophoresis of EGP-437 (dexamethasone phosphate) in dry eye patients: results of a randomized clinical trial.* Clin Ophthalmol **5**: 633-643, 2011
- 6 Cohen AE, Assang C, Patane MA, From S, Korenfeld M. *Evaluation of dexamethasone phosphate delivered by ocular iontophoresis for treating noninfectious anterior uveitis.* Ophthalmology **119**(1): 66-73, 2012 Jan