



Az. Usl Roma E - Ospedale Oftalmico

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia del Cheratocono

Medico responsabile: Dott. Ciro Tamburelli / Dott.ssa Alessandra Balestrazzi - tel. 06/68352765 -2686 -

dip_oft_rme@hotmail.com

Piazzale degli Eroi, 11 - Roma (Ambulatorio Cornea, piano terra)



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Policlinico "Umberto I"

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia del Cheratocono

Medico responsabile: Dott. Roberto Grenga - tel. 06/49975361- rob.grenga@libero.it

Viale del Policlinico, 155 - Roma (Scienze Oftalmologiche, piano 2 e piano 3)

CHERATOCONO PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di novembre 2012)

1. Inquadramento della malattia	2
1.1 Definizione e classificazione.....	2
1.2 Epidemiologia.....	3
2. Diagnosi	3
3. Terapia	5
4. Implementazione del PDTA	6
Bibliografia	7

1. Inquadramento della malattia

1.1 Definizione e classificazione

Il cheratocono è una ectasia corneale su base non infiammatoria, ad aggressività variabile, caratterizzata da un progressivo assottigliamento corneale spesso localizzato, sfiancamento corneale e sviluppo progressivo di astigmatismo irregolare, solitamente di tipo miopico, negli stadi iniziali correggibile con occhiali e/o lenti a contatto, negli stadi più avanzati di difficile correzione con strumenti ottici.

Esistono varie tipologie di classificazione per valutare lo stadio di evoluzione del Cheratocono.

Le tre classificazioni di norma più utilizzate sono quella di Amsler, quella di Rama e quella di Krumeich.

Classificazione di Amsler

La classificazione proposta da Amsler suddivide la patologia in quattro stadi evolutivi (Tab.1):

- 1° grado: presenza di un astigmatismo obliquo, con lieve asimmetria delle mire, curvatura corneale compresa tra 45 e 48 diottrie e inclinazione degli assi delle mire dell'oftalmometro (angolo di Amsler) compreso tra 1 e 3 gradi;
- 2° grado: oltre all'astigmatismo è presente una miopia, l'asimmetria delle mire è 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 l'oftalmometro, la curvatura corneale supera le 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 a occhio nudo ed è associata ad un marcato assottigliamento stromale.

Tabella 1. Classificazione di Amsler

STADIO	CURVATURA	ANGOLO DI AMSLER	CORREZIONE
1 (evidente)	45-48 D	Angolo di 1-3 gradi	Occhiali
2 (evidente)	48-53 D	Angolo di 3-9 gradi	Lenti a contatto
3 (classico)	>53 D	Mal definibile	Lenti a contatto
4 (eclatante)	Non definibile	Mal definibile	Mal definibile

Classificazione di Rama

La classificazione di Rama si basa invece sulla possibilità di correggere il difetto di vista provocato dal cheratocono ed è utile per valutare l'indicazione all'intervento chirurgico:

- Cheratocono in fase rifrattiva: nelle prime fasi è presente un astigmatismo sufficientemente regolare, eventualmente associato a una miopia lieve, 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, per cui si dovrà programmare l'intervento chirurgico.

Classificazione di J. Krumeich

Krumeich e coll. hanno proposto una classificazione clinica in 4 stadi, basata su astigmatismo, potere diottrico, trasparenza e pachimetria corneale (Tab. 2).

Tabella 2. Classificazione secondo Krumeich e coll.

STADIO 1 Miopia e/o astigmatismo < 5 D; K reading max <48 D; Pachimetria > 500 micron ;	STADIO 2 Miopia e/o astigmatismo >5 <8 D; K reading max < 53 D; No cicatrici corneali ; Pachimetria > 400 micron ;
STADIO 3 Miopia e/o astigmatismo indotto > 8 D < 10 D; K reading max > 53 D ; No cicatrici corneali; Pachimetria 200-400 micron;	STADIO 4 Refrazione non misurabile K reading max > 55 D ; Cicatrici corneali ; Spessore corneale inferiore a 200 micron ;

1.2 Epidemiologia

È una condizione relativamente rara, i valori di prevalenza riportati oscillano tra i 10 ed i 600 casi/100.000 persone, numerosi autori riportano una prevalenza media di 54,5/100.000.

L'incidenza del cheratocono è di circa 1/2.000 per anno.

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 la carenza di Registri Epidemiologici dedicati a questa patologia.

Sebbene la maggior parte dei casi sia sporadica, esistono forme familiari con una percentuale riportata in Letteratura tra il 6 ed il 23% e concordanza fra gemelli monozigoti

La prevalenza del cheratocono in parenti di primo grado di pazienti affetti è del 3,34%, da 15 a 67 volte più elevata rispetto alla popolazione generale.

I quadri di cheratocono sono eterogenei per età di insorgenza, aggressività e sede della lesione.

L'età di insorgenza può variare, classicamente insorge durante la prima pubertà e progredisce fino alla terza quarta decade per poi arrestarsi. Sono descritte raramente forme ad esordio più tardivo

(terza-quarta decade). Le forme ad esordio precoce solitamente hanno andamento maggiormente aggressivo e sono più frequenti nei maschi. Le forme ad esordio in età pediatrica sono più frequentemente familiari. È impossibile prevedere l'evoluzione della malattia, comunque pazienti di età superiore ai 35 anni che non mostrino variazioni topografiche significative per 2-3 anni, difficilmente dovranno sottoporsi ad un intervento chirurgico, se non per l'insorgenza di intolleranza alle lenti corneali. Per i pazienti per cui si rende necessario l'intervento, il tempo medio tra la diagnosi e la chirurgia in genere è di circa 10 anni.

Usualmente il cheratocono si sviluppa prima in un occhio, il secondo occhio viene coinvolto normalmente in un secondo momento ed in forma più leggera.

È comunque riportata una bilateralità in circa il 96% dei casi.

I casi bilaterali riconosciuti sono aumentati con la aumentata diffusione di moderni mezzi diagnostici che consentono una più agevole diagnosi precoce anche in assenza di importanti deficit soggettivi.

L'eziologia del cheratocono è sconosciuta. Generalmente si presenta come un difetto isolato, ma in alcuni casi può essere associato a sindromi come quella di Ehlers-Danlos, Marfan, Turner e Down, ad atopia, prolasso della valvola mitrale, osteogenesi imperfetta, schizofrenia.

I disordini oculari più frequentemente associati al cheratocono sono: congiuntivite allergica, amaurosi di Leber, retinosi pigmentosa, aniridia, malattia della sclera blu, distrofia endoteliale di Fuchs.

Esistono dati su una maggior frequenza nella razza bianca e negli asiatici che avrebbero una insorgenza più precoce con una più rapida evolutività.

2. Diagnosi

La diagnosi può essere sospettata durante la visita oculistica di base quando vengono evidenziati una miopia e/o un astigmatismo insorti improvvisamente con comparsa di mire irregolari all'esame oftalmometrico.

Il cheratocono può infatti essere messo in evidenza con l'*oftalmometro di Javal*, che mostra in questo caso una non concomitanza delle mire dell'oftalmometro, un lieve astigmatismo generalmente tra i 15° e i 20° e l'impossibilità di mettere in asse tra loro le linee centrali delle due immagini rossa e verde.

L'angolo formato dalle due linee suddette si chiama *angolo di Amsler* ed aumenta con il progredire della malattia.

Nelle forme più avanzate le due mire appaiono deformate, irregolari e di grandezza diversa.

La diagnosi di certezza viene effettuata attraverso l'esecuzione della topografia corneale computerizzata che permette di valutare il potere diottrico e la morfologia della curvatura dell'intera superficie corneale mostrata con mappe topografiche colorimetriche, consentendo di evidenziare l'apice dell'ectasia corneale. La topografia, inoltre, permette di controllare l'evoluzione della patologia nel tempo e costituisce un importante ausilio per la programmazione di eventuali interventi chirurgici. A completamento diagnostico e per valutare l'evoluitività del cheratocono nel tempo è necessario eseguire anche la misurazione dello spessore corneale con la pachimetria. Attualmente è possibile effettuare con apparecchi dedicati come l'OCT del segmento anteriore o la tomografia corneale o sistemi Scheimpflug delle vere e proprie mappe pachimetriche che evidenziano lo spessore nei vari settori della cornea.

Utile per il monitoraggio del cheratocono è anche *l'esame della refrazione* in quanto, nelle fasi iniziali, è presente generalmente un astigmatismo miopico, molto raramente l'astigmatismo può essere di tipo ipermetropico, per lo più si tratta di un astigmatismo contro regola od obliquo. Molti pazienti affetti da cheratocono hanno riduzione della acuità visiva sia naturale che corretta; tuttavia esistono casi di cheratocono con acuità visiva normale sia naturale che corretta. Un cambiamento di asse o di potere dell'astigmatismo è spesso indice di evoluzione del cheratocono.

Il cheratocono, a causa dell'aumento della curvatura corneale nella sua porzione centrale, provoca astigmatismo irregolare miopico, spesso di alto grado, che riduce notevolmente l'acutezza visiva. Altri sintomi soggettivi tardivi possono essere fotofobia, lacrimazione e diplopia monoculare.

I sintomi riscontrati dal paziente, inoltre, possono variare in relazione allo stadio della malattia. Il paziente non avverte infatti quasi alcun sintomo nelle forme fruste di cheratocono, mentre ben diverso è il quadro di cheratocono in fase avanzata.

Quando, in una condizione di cheratocono preesistente e in genere avanzata, si determina una rottura della membrana di Descemet si ha il quadro di *"idropo corneale acuta"* detta anche cheratocono acuto. Questa situazione, determina un improvviso passaggio di umor acqueo nello stroma corneale con conseguente rigonfiamento ed opacamento della cornea.

Soggettivamente il paziente avverte, oltre all'improvvisa e marcata riduzione del visus, iperemia, epifora e fotofobia. L'evoluzione spontanea del quadro clinico va generalmente verso un lento e progressivo riassorbimento dell'edema con una successiva zona di opacamento ed appiattimento della cornea in corrispondenza per la presenza di un leucoma corneale. Il riassorbimento del liquido è dovuto alla chiusura della soluzione di continuo della membrana di Descemet determinata dall'allargamento e dallo scivolamento delle cellule endoteliali adiacenti alla zona della rottura.

In alcuni casi l'utilizzo di lenti a contatto può determinare delle modifiche della superficie corneale che simulano un cheratocono alla topografia corneale, in questi casi l'esame topografico deve essere ripetuto dopo un adeguato periodo di sospensione dell'uso delle lenti corneali.

Una volta posta la diagnosi di cheratocono devono essere prescritte delle visite di follow-up ravvicinate in caso di pazienti molto giovani, dopo 6 mesi-1 anno nei soggetti adulti.

Genetica

Anche se l'eziologia ed i meccanismi che sono alla base del cheratocono sono ancora sconosciuti, esiste un'importante evidenza del ruolo di fattori genetici nella sua insorgenza.

Sebbene ancora non pienamente accertato, è ipotizzabile che la malattia sia il risultato di alterazioni di più geni, sui quali intervengono dei fattori ambientali.

Sono state descritte forme sia recessive che dominanti e fra queste esiste penetranza ed espressività variabile. Ad oggi sono state identificate mediante genome wide scan quattro regioni genomiche associate alla forma dominante: 2p24, 3p14-q13, 5q14.3-q21.1 e 16q22.3-q23.1.

Le forme con un modello di trasmissione multifattoriale sono state invece associate alle regioni 4q31, 5q31,5q21, 9q21-22, 9q34, 12p12, 14q11, 14p11, 15q15, 17q24 e 20q12.

Solo in una piccola percentuale di pazienti affetti (circa 8%) sono state identificate mutazioni a carico del gene *VSX1* localizzato sul cromosoma 20p11.2. La diagnostica genetica, comunque, sulla base delle attuali conoscenze, non è ancora da considerare essenziale per la diagnosi di cheratocono.

Cenni istopatologici

Ogni strato della cornea può essere interessato dal processo patologico in relazione allo stadio evolutivo del cheratocono.

Precocemente si riscontrano depositi elettrodensi nella strato della membrana di Bowman che interessano anche l'epitelio e lo stroma superficiale, con il progredire di tali alterazioni la Bowman viene rimpiazzata da epitelio o da fibroblasti derivati da cheratociti stromali.

Nel cheratocono, 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*", visibile alla base del cono.

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

Numerosi sono i reperti istologici che documentano: la diminuzione del numero dei cheratociti e delle lamelle stromali, la diminuzione del numero delle fibre per lamella, la diminuzione dello spessore e della quantità delle lamelle stromali e un anomalo assemblaggio delle fibrille collagene.

Indagini biochimiche ed immunoistochimiche su cornee affette da cheratocono suggeriscono che la perdita di stroma corneale possa essere causata da un'aumentata attività di proteasi e di altri enzimi proteolitici o da una diminuita attività dei loro inibitori.

Tali cambiamenti confermerebbero il ruolo eziologico dell'eccessiva degradazione del collagene stromale nell'insorgenza del cheratocono.

Wilson suggerisce che l'origine del cheratocono sia da attribuire all'apoptosi mediata dall' IL-1, con conseguente deplezione dello stroma corneale. Altri ricercatori ritengono che la principale causa del cheratocono risieda nell'alterato metabolismo cellulare dei cheratociti.

Negli stadi tardivi della patologia vengono coinvolti anche gli strati corneali più profondi.

Lo stroma posteriore e la membrana di Descemet sviluppano strie verticali (strie di Vogt) e possono comparire cicatrici stromali superficiali e profonde. Un ulteriore assottigliamento può determinare polimegatismo delle cellule dell'endotelio e nelle fasi avanzate lacerazione della membrana di Descemet. Nel cheratocono acuto il danno dell'endotelio provoca il rapido insorgere di edema stromale ed epiteliale.

3. Terapia

In presenza di cheratocono evolutivo con correzione ottica accettabile con occhiali e/o lenti a contatto o al momento della diagnosi in soggetti in età pediatrica o comunque molto giovani, è possibile ricorrere ad una terapia parachirurgica, il cosiddetto "cross-linking" del collagene corneale, un trattamento parachirurgico che permette di "irrobustire" le lamelle corneali ritardando o bloccando il progressivo sfiancamento corneale del cheratocono, mediante l'irradiazione dello stroma corneale con raggi ultravioletti catalizzati dalla riboflavina (Vit B2).

Questo trattamento prevede una tecnica classica con la rimozione dell'epitelio per i casi con spessore corneale superiore ai 400 micron ed una tecnica transepiteliale nei casi con spessore corneale inferiore ai 400 micron.

Sono allo studio trattamenti "accelerati" per ridurre i tempi di esposizione ai raggi ultravioletti.

Gli attuali risultati di questo tipo di trattamento permettono in molti casi di evitare un trattamento chirurgico vero e proprio.

La terapia chirurgica del cheratocono dipende dallo stadio evolutivo della patologia. Nel periodo rifrattivo la sola correzione del difetto visivo con occhiali o lenti a contatto consente al paziente una vita relazionale e lavorativa soddisfacente.

Le lenti a contatto (LAC) rappresentano molto spesso l'unico mezzo correttivo efficace per correggere un cheratocono.

Le lenti troppo piatte però, assieme all'uso eccessivo e alla progressione del difetto, determinano la principale complicanza in cui incorre il paziente portatore di lenti con cheratocono: la fibrosi apicale, una cicatrice opaca della cornea localizzata all'apice del cono che riduce la vista e la tollerabilità delle lenti, spesso in modo permanente. Essa dipende da ripetuti meccanismi microtraumatici, legati all'eccessivo appoggio all'apice del "cono" da parte delle lenti. I primi sintomi sono spesso solamente fastidi o sensazione di corpo estraneo. Solo le fasi avanzate producono una seria riduzione della tollerabilità.

Per evitare la fibrosi apicale da LAC rigide, negli ultimi anni si sono evolute molte nuove tecniche applicative "a risparmio dell'apice corneale". Tutte queste lenti evitano che le lenti appoggino in modo eccessivo sull'apice del cono creando un "cuscinetto" di lacrime fra lente e occhio. La lente a contatto ideale dovrebbe seguire la deformazione del cono, trovando più punti di appoggio e cercando di evitare l'appoggio solo apicale, non dovrebbe essere portata ininterrottamente, ma dovrebbe essere utilizzata limitando le ore di applicazione allo stretto necessario.

Al progredire dell'ectasia il difetto visivo risulta comunque non più correggibile otticamente e la soluzione chirurgica si rende necessaria.

In un primo tempo, in caso di cheratocono non progressivo, in pazienti adulti divenuti intolleranti alle lenti a contatto, è possibile intervenire con l'impianto di speciali anelli in materiale plastico inseriti all'interno dello spessore dello stroma corneale che aiutano a ridurre e regolarizzare l'astigmatismo, permettendo di riprendere l'uso delle lenti a contatto e di ottenere un miglioramento dell'acuità visiva naturale e corretta anche con occhiali. In presenza di cheratocono evolutivo e negli stadi più avanzati, specialmente in caso di perdita della trasparenza della cornea e quando la correzione con

occhiali o lenti a contatto non permette di raggiungere un visus utile all'attività lavorativa o relazionale del paziente e sono state esplorate senza successo tutte le altre possibilità terapeutiche, è necessario eseguire un trapianto di cornea. Le tecniche chirurgiche attuali consentono di sostituire la sola porzione alterata (cheratoplastica lamellare anteriore/lamellare profonda) con potenziali vantaggi quali soprattutto la riduzione del rischio di rigetto o la cornea in toto (cheratoplastica perforante) per un diametro normalmente compreso tra i 7.75 e gli 8.50 mm.

Questi interventi possono essere effettuati con tecniche manuali o meccanizzate o attraverso l'uso del laser a femtosecondi.

La cornea trapiantata è suturata alla cornea ricevente attraverso punti di sutura in nylon 10-0, la sutura può essere continua singola o doppia, a punti staccati o mista.

I tempi di rimozione delle suture variano a seconda dei casi.

Dopo l'intervento è comunque spesso necessario utilizzare occhiali e/o lenti corneali.

In alcuni casi, una volta rimosse le suture, è eventualmente possibile effettuare una correzione del difetto refrattivo residuo mediante il laser ad eccimeri preferibilmente con tecnica intralasek effettuata mediante un laser a femtosecondi.

4. Implementazione del PDTA

Presso l'Ambulatorio Cornea dell'Ospedale Oftalmico possono accedere tutti i pazienti con diagnosi presunta o conclamata di cheratocono.

Ai pazienti sarà effettuata una visita completa comprendente esame della vista naturale e corretta, topografia e pachimetria corneale, esame del fondo oculare e rilevazione del tono oculare.

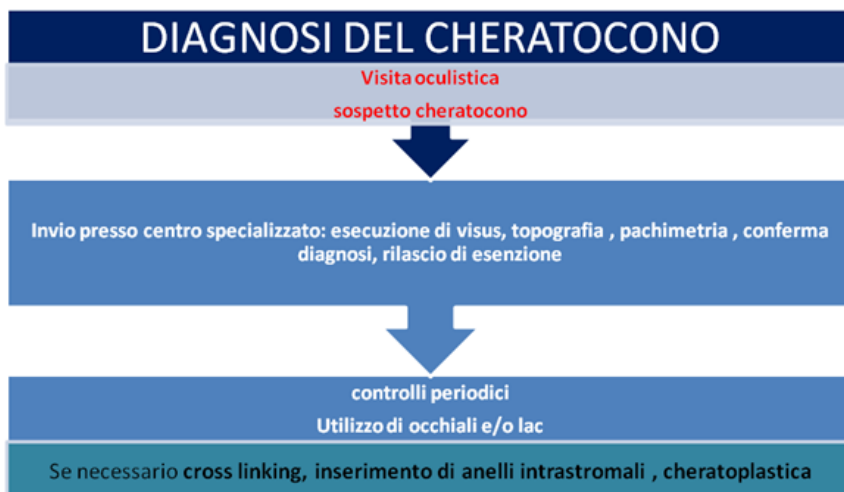
Una volta verificata l'effettiva diagnosi, sarà rilasciato il certificato di esenzione e saranno prescritte visite di controllo, eventuali ulteriori accertamenti, interventi parachirurgici per la stabilizzazione della patologia o interventi chirurgici veri e propri, interventi pressoché tutti effettuabili presso il Presidio.

È possibile accedere all'Ambulatorio Cornea tramite prenotazione telefonica al numero 0668352765 attivo le mattine del lunedì, mercoledì e venerdì.

Per prenotare una visita per cheratocono presso il Policlinico Umberto I si deve chiamare il CUP regionale al numero 803333 e prenotare una visita presso il Centro di Fisiopatologia corneale e Contattologia.

I responsabili ed i contatti dei Responsabili sono quelli presenti sul sito dell'ASP.

Figura 1. Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per il cheratocono



Associazioni

Le Associazioni Italiane di pazienti affetti da cheratocono che collaborano con il Centro di Riferimento dell'Ospedale Oftalmico sono:

- AMC Associazione Malati di Cheratocono www.associazionecheratocono.it
- A.I.CHE. Associazione Italiana Cheratoconici www.assocheratocono.org

Bibliografia

1. Ashwin PT, McDonnell PJ. Collagen cross-linkage: a comprehensive review and directions for future research. *Br J Ophthalmol.* 2009
2. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319.
3. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28:293-322.
4. P Tuft S.J., Moodaley L.C., Gregory W.M., Davison C.R., Buckley R.J. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* 1994;101:439-447.
5. *Il Cheratocono- Edizioni SOI 2004*