



Università degli studi di Padova

Dipartimento di Fisica e Astronomia

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

*Il management del paziente cheratoconico:
dalla contattologia alla chirurgia*

Relatore:

Prof. Pietro Gheller

Correlatore:

Dott. Luca Avoni

Laureando:

Alessandro Stecca

Matricola: 1080343

Anno Accademico 2015/2016

INDICE

Introduzione	1
--------------------	---

CAPITOLO PRIMO: IL CHERATOCONO

1.1 Epidemiologia	2
1.2 Segni clinici	3
1.3 Istopatologia	5
1.4 Eziopatogenesi	7

CAPITOLO SECONDO: *SCREENING*, DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE DEL CHERATOCONO

2.1 Il ruolo dell'optometrista nello <i>screening</i>	9
2.2 La diagnosi.....	12
2.3. I metodi di classificazione.....	16
2.3.1 La progressione del cheratocono.....	20

CAPITOLO TERZO: DALLA CONTATTOLOGIA ALLA CHIRURGIA

3.1 La valutazione del rischio demografico.....	24
3.2 I metodi di compensazione ottica.....	26
3.2.1 Lenti morbide	28
3.2.2 Lenti rigide gas permeabili	31
3.2.3 Applicazioni <i>piggyback</i>	32

3.2.4 Lenti ibride	32
3.3 Intolleranza alle lenti a contatto	33
3.3.1 Problemi ottici	35
3.3.2 Problemi meccanici	36
3.3.3 Problemi metabolici o d'idratazione	41
3.3.4 Problemi allergici, tossici o infettivi	45
3.3.5 Problemi di sostenibilità epiteliale	48
3.3.6 Intolleranza cronica	50
3.4 <i>Cross-linking</i> corneale	57
3.5 Cheratectomia fotorefrattiva topo-guidata e anelli intrastromali..	59
3.6 Chirurgia del cheratocono avanzato	60
3.6.1 Quando eseguire il trapianto corneale	62
3.6.2 DALK o PK	68
 Conclusioni	 70
 Bibliografia	 72

Introduzione

Il cheratocono è una distrofia corneale che viene considerata dal Ministero della Salute come malattia rara¹; stiamo parlando infatti di una patologia inclusa, con il codice RF0280, nell'elenco delle malattie che danno diritto all'esenzione. In realtà vi è un'evidente sproporzione tra il tasso d'incidenza e l'effettivo impatto sulla salute pubblica che il cheratocono esercita. L'incidenza infatti è stimata in letteratura tra 50 e 230 casi su 100.000 persone nella popolazione generale², cioè valori tipici di una patologia rara che, tra l'altro, raramente porta alla cecità. E' per questo considerata da molti come un'affezione di scarsa rilevanza sociale. In realtà, tra le tante malattie degli occhi in grado di compromettere la salute visiva, il cheratocono ha un impatto psicologico pessimo sul paziente che si vede affetto da un processo degenerativo che non guarisce, ma che può solo peggiorare. Inoltre i segni spesso si manifestano nelle prime decadi di vita: uno studio longitudinale ha riportato un'età media di 39,3 anni su un campione di 1.209 persone³. Quindi stiamo parlando di una malattia con una durata estremamente lunga e che affligge prevalentemente i soggetti in giovane età. E' facile intuire a questo punto come il cheratocono apra le porte ad uno scenario di grande rilevanza sociale in cui il management del paziente appare come un puzzle incompiuto dove gli specialisti non sempre coordinano gli sforzi al raggiungimento di comuni obiettivi.

In questo elaborato si cercherà di fare chiarezza sulle fasi che caratterizzano la patologia, con particolare attenzione agli aspetti di gestione contattologica.

CAPITOLO PRIMO

IL CHERATOCONO

1.1 Epidemiologia

Seguendo quanto suggerito dall'*International Keratoconus Academy* (IKA)⁴ e da diversi articoli scientifici in materia, il metodo più opportuno d'indagine del cheratocono è quello proposto da Rabinowitz *et al.*² che nello studio della patologia hanno dettato linee guida tutt'oggi rispettate dagli specialisti del settore.

Come precedentemente accennato, le statistiche epidemiologiche riscontrate in letteratura variano in base alla collocazione geografica, al criterio diagnostico utilizzato e alla coorte di pazienti selezionata. In alcuni studi la prevalenza può passare da 0,3 su 100.000 in Russia⁵ a 2.300 su 100.000 nell'India Centrale⁶. Lo studio più comunemente citato è quello di Kennedy *et al.*⁷ condotto negli Stati Uniti in cui si è riscontrata una prevalenza dello 0,054% attraverso diagnosi eseguite con i dati cheratometrici e con il riflesso a forbice nel retinoscopio. Si può dunque eseguire una stima approssimativa della prevalenza di questa patologia fissandola a 86 casi ogni anno su 100,000 abitanti, come proposto da Nielsen *et al.*⁸

Anche l'incidenza del cheratocono è ovviamente bassa e risente di fattori che verranno trattati successivamente. La prima indagine fu eseguita da Hofstetter⁹ su campione molto grande di oltre 13.000 occhi che, utilizzando il disco di Placido, ha registrato un'incidenza di 600 casi su 100.000. Le più recenti ricerche compiute da Rabinowitz *et al.*² si attestano su valori più attendibili di circa 1 caso su 2.000 abitanti.

Il cheratocono generalmente si presenta in entrambi i sessi indistintamente, anche se non è ancora ben chiaro se esistano differenze tra maschi e femmine^{10,11,12}.

La malattia tipicamente ha inizio durante la pubertà e progredisce fino alla terza o quarta decade di vita dove generalmente si arresta¹³. L'età media dei pazienti cheratoconici nella razza caucasica è di 39,3 anni con deviazione standard molto ampia, di circa 10 anni³. Quindi una coorte molto giovane che tocca picchi d'età ancora più bassi nelle popolazioni asiatiche¹⁴.

1.2 Segni clinici

Il cheratocono è una condizione in cui la cornea assume forma conica come risultato di una reazione non infiammatoria data dall'assottigliamento dello stroma corneale¹⁵. In realtà recenti studi^{16,17} hanno evidenziato un significativo ruolo di enzimi proteolitici, citochine e radicali liberi dimostrando che, seppur in maniera parziale, il cheratocono è responsabile di una risposta infiammatoria.

L'assottigliamento corneale normalmente si può collocare sia nella porzione infero-temporale che in quella centrale¹⁸; rare sono invece le localizzazioni nelle zone superiori^{19,20}. La protrusione corneale solitamente induce astigmatismo irregolare ed elevata miopia, danneggiando in maniera più o meno marcata la qualità visiva.

I segni clinici variano molto in relazione alla severità della patologia. Le combinazioni delle seguenti caratteristiche che contraddistinguono le diverse fasi evolutive del cheratocono possono essere valutate attraverso l'esame in lampada a fessura: spessore stromale, protrusione conica, strie di Vogt (Fig. 1) e deposito ferroso attorno al cono (anello di Fleischer) sono solo alcune tracce osservabili².

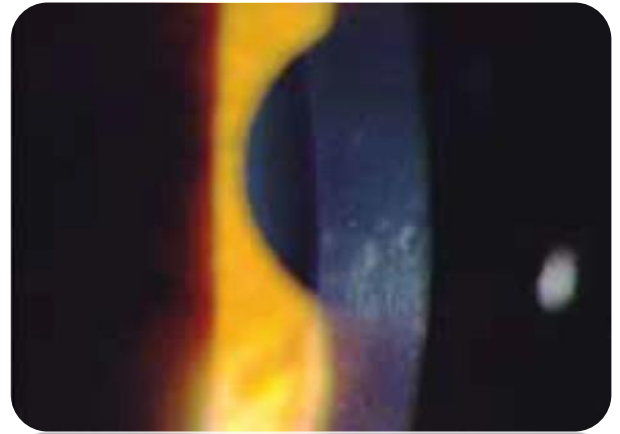


Fig. 1: Strie di Vogt, estratta da *Correction of keratoconus with GP contact lenses*, Sorbara, 2010.

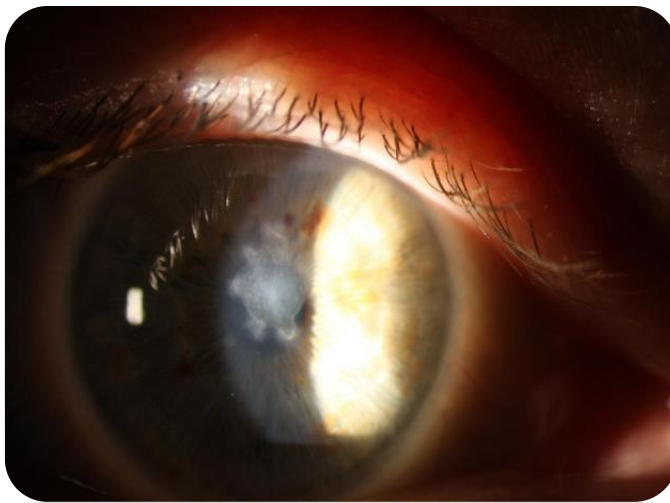


Fig. 2: Cicatrice corneale, estratta da www.lucaavoni.com.

Altri segni che possono essere esaminati sono la nebula epiteliale, le cicatrici (leucomi) corneali (Fig. 2), l'aumento della visibilità dei nervi superficiali²¹ e l'incremento dell'intensità del riflesso endoteliale. I segni di Munson e di Rizzuti sono ulteriori

elementi utili nella diagnosi di cheratocono e valutabili con la semplice osservazione esterna dell'occhio²². Il primo si contraddistingue per una deformazione della rima palpebrale inferiore e si ottiene facendo guardare verso il basso il soggetto. Il segno di Rizzuti invece, visibile illuminando lateralmente la cornea, è un sottile

raggio luminoso prodotto dal cono in prossimità del limbo nasale. Nei pazienti con stato avanzato di cheratocono l'esame in lampada a fessura può evidenziare iperemia congiuntivale associata ad opacità stromale nella cornea. Questa condizione, nota come idrope (Fig. 3), è causata dalla rottura della membrana di Descemet alla quale segue



Fig. 3: Idrope corneale, estratta da *Correction of keratoconus with GP contact lenses*, Sorbara, 2010

imbibizione stromale di acque attraverso queste rotture²³.

L'edema può persistere per settimane ed anche mesi e si risolve solitamente con riduzione del dolore, perdita di rossore e cicatrici corneali. Nei

casi in cui non si dovesse risolvere è necessario ricorrere alla chirurgia²².

1.2 Istopatologia

Le tre caratteristiche istopatologiche classiche del cheratocono sono l'assottigliamento dello stroma, la rottura dello strato di Bowman e i depositi ferrosi nello strato basale dell'epitelio^{2,13,22}. Inoltre ogni strato corneale a seconda del livello della malattia può subire diverse variazioni. Per quanto riguarda la Bowman con il progredire del cheratocono il difetto nella membrana si allarga fino alla sua rottura che può dunque essere riempita da epitelio proliferante (fenomeno di

ingrowth epiteliale) o da fibroblasti derivati da cheratociti stromali^{24,25}.

L'assottigliamento corneale (Fig. 4) è invece dato dalla perdita di elementi strutturali stromali, la cui causa è ancora sconosciuta. Caratteristiche osservate a livello cellulare sono



Fig. 4: *Assottigliamento corneale nel cheratocono* estratta da www.webeye.com

proprio la presenza di alcuni fibroblasti normali ed altri degenerati, la compattazione e la perdita di posizione delle fibrille dello stroma anteriore e la diminuzione del numero di lamelle di collagene²². Negli anni passati si era soliti considerare la suscettibilità all'apoptosi dei cheratociti come il risultato dell'indebolimento corneale causato dalla rottura della membrana di Bowman²⁶. Si assisteva dunque ad un aumento della mortalità cellulare solo nei casi di cheratocono avanzato. Recenti studi^{27,28} hanno invece dimostrato che l'apoptosi è spesso presente sin da quando la cornea è ectasica; non solo, ma la stessa aumentata mortalità cellulare è un tratto caratteristico del cheratocono: il 65% delle cornee cheratoconiche in esame presentava un basso numero di cheratociti contro il solo 35% delle cornee affette da altre distrofie stromali. Ciò conferma il ruolo dell'apoptosi dei cheratociti nella patofisiologia della malattia che può portare a nuove strategie terapeutiche di prevenzione del cheratocono, se diagnosticato nelle fasi iniziali.

Per ciò che concerne gli strati corneali più esterni, possono essere presenti segni di degenerazione. La membrana basale dell'epitelio

risulta infatti di spessore aumentato con accumulo di particelle di ferritina all'interno e tra le cellule epiteliali basali, a formare il caratteristico anello di Fleischer²⁹.

Lo stroma profondo e la Descemet invece vengono interessati solo negli stadi più avanzati della malattia con strie orientate verticalmente e con cicatrici profonde, spesso esiti di idrope acuta; l'endotelio solitamente non è interessato².

1.3 Eziopatogenesi

La genesi del cheratocono è ancora poco conosciuta ed è stata oggetto di diversi studi che hanno cercato di darne una spiegazione. Potrebbe essere sporadica ed isolata, il frutto di un disordine genetico, associata alla sindrome di Down e all'amaurosi congenita di Leber, esito di anomalie del tessuto connettivo, dovuta allo sfregamento degli occhi oppure infine legata ad una storia familiare di cheratocono. Ognuna di queste associazioni richiederebbe ovviamente una valutazione clinica; ad ogni modo per dare una spiegazione più oggettiva possibile all'eziopatogenesi della malattia, la si definisce come isolato e sporadico disordine non associato ad altre patologie sistemiche o oculari rilevabili clinicamente³⁰. Rimane fuori discussione però che i pazienti affetti da sindrome di Down abbiano forti legami con il cheratocono, con incidenze che variano da 0,5% a 15%, cioè da 10 a 300 volte più frequenti rispetto al resto della popolazione³¹. Questa maggiore frequenza è stata associata sia all'elevato sfregamento degli occhi che a fattori genetici^{17,32}.

Un'altra evidenza statistica, come risulta da uno studio, è che il 58% dei pazienti cheratoconici che si presenta in sala operatoria è affetta da prolasso della valvola mitrale, contro il 7% del gruppo di controllo³³.

Negli studi epidemiologici sono state rilevate evidenti differenze geografiche nei tassi di prevalenza e d'incidenza. In Paesi molto soleggiati e con clima caldo come l'India e il Medio Oriente la probabilità di trovare un paziente cheratoconico è molto più alta rispetto a Paesi del nord come Russia e Danimarca. Ciò è dovuto presumibilmente allo stress ossidativo prodotto dalla luce ultravioletta sulla cornea¹⁵.

Sicuramente anche i fattori genetici contribuiscono a completare il quadro della patogenesi cheratoconica. Nonostante le attuali tecnologie non abbiano ancora permesso di raggiungere evidenze scientifiche, in letteratura diversi studi hanno messo dei punti fermi a supporto delle influenze genetiche nella genesi del cheratocono^{34,35,36,37}.

CAPITOLO SECONDO

SCREENING, DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE DEL CHERATOCONO

2.1 Il ruolo dell'optometrista nello *screening*

Il primo riferimento per un paziente con sospetto di cheratocono è spesso l'optometrista. Infatti i sintomi iniziali della patologia che spingono ad un'indagine più approfondita sono di solito manifestazioni di carattere visivo. La malattia esordisce generalmente con un forte prurito agli occhi accompagnato da arrossamento oculare^{17,38,39}; essendo però questi sintomi di scarsa specificità e associati il più delle volte a patologie oculari secondarie, vengono molto spesso trascurati. E' invece la sintomatologia tipica dei difetti visivi che gioca un ruolo fondamentale; nella Tabella I vengono riportate le principali manifestazioni cliniche del cheratocono:

Tabella I: *Characteristics and associations of keratoconus patients*, da Contact Lens & Anterior Eye, Naderan M., 2015.

Manifestazioni visive	n. pazienti (tot. 461)	%
Visione annebbiata	179	38,8%
Scarsa acuità visiva con gli occhiali	140	30,4%
Prurito agli occhi	85	18,4%
Cambio frequente di occhiali	80	17,4%
Dolore	49	10,6%
Sensazione di corpo estraneo	29	6,3%
Diplopia	26	5,6%
Intolleranza alle lenti a contatto	21	4,5%
Lacrimazione eccessiva	20	4,3%
Rossore oculare	20	4,3%
Fotofobia	19	4,1%

Visione annebbiata e scarsa acuità visiva con gli occhiali sono le sintomatologie più frequenti. Compito dell'optometrista è dunque quello di eseguire un accurato esame della vista per attestare le capacità visive del paziente; di solito la malattia comporta un aumento della miopia accompagnato da astigmatismo obliquo già nelle prime fasi⁴⁰. Un altro indizio, utile nella costruzione del quadro di cheratocono sospetto, è l'elevata e anomala frequenza di variazione refrattiva con ovviamente altrettanto frequenti esigenze di cambio degli occhiali. In genere, nelle forme cheratoconiche evidenti, si assiste ad una grande difficoltà nel raggiungere il *range* dagli 8/10 ai 10/10 di acuità visiva nonostante la miglior correzione ottica (BCVA, *Best Corrected Visual Acuity*)^{40,41}.

In fase di cheratocono sospetto o nelle fasi iniziali della patologia, l'esame in lampada a fessura può non dare grandi indicazioni: è utile in questi casi il retinoscopio. Questo strumento non è molto indicato nella valutazione dei vari stadi della malattia, ma è sicuramente di fondamentale importanza nella diagnosi in pazienti cheratoconici sospetti, in cui nella scelta binaria tra assenza o presenza della patologia il retinoscopio presenta elevata specificità⁴². Attraverso l'utilizzo del retinoscopio possono essere individuati alcuni segni caratteristici delle prime fasi della progressione della malattia che sono di grande aiuto nella diagnosi precoce:

- riflesso retinoscopico irregolare o a forbice;
- variazione dell'asse dell'astigmatismo seguito dalla modificazione del potere del cilindro;
- vizio refrattivo miopico e astigmatismi irregolari, generalmente secondo regola;

- nella degenerazione marginale pellucida vizio refrattivo ipermetropico e astigmatismo contro regola (utile nella diagnosi differenziale);
- cono riflesso sul fondo oculare nell'area pupillare (segno della goccia d'olio di *Charleaux*), visibile con l'oftalmoscopio⁴³.

Nelle prime fasi della patologia spesso ci si affida a valutazioni soggettive, proprio per la mancanza di segni clinici evidenti; è importante quindi che l'optometrista esegua diligentemente l'attività di *screening* per evitare di sovrastimare casi di cheratocono sospetto e quindi evitare inutili allarmismi, assolvendo ai propri doveri di prevenzione primaria nel sistema sanitario nazionale. Per standardizzare il più possibile queste operazioni prevenzionistiche è opportuno che la valutazione venga fatta, oltre che con il consueto esame visivo, anche con la topografia corneale. Attraverso le mappe corneali possono essere fissati parametri oggettivi ed inequivocabili, oltre che stime qualitative. Per quanto concerne la valutazione quantitativa delle topografie, è consuetudine affidarsi ad alcune variabili corneali. In Tabella II ne vengono proposte alcune:

Tabella II: Confronto tra cornee sane e cheratoconiche in base a parametri corneali (i risultati sono mostrati come media $\pm$ deviazione standard), *The variability of corneal and anterior segment parameters in keratoconus*, da Contact Lens & Anterior Eye, Lupon N., 2015.

Parametri corneali (D)	Pazienti sani (num. 44)	Pazienti cheratoconici (num.44)
Kmin Ant. (D)	41,86 $\pm$ 5,45	46,40 $\pm$ 4,93
Kmax Ant. (D)	42,79 $\pm$ 5,57	50,26 $\pm$ 5,85
Kmin Post. (D)	-6,07 $\pm$ 0,26	-6,63 $\pm$ 1,07
Kmax Post. (D)	-6,40 $\pm$ 0,31	-7,46 $\pm$ 1,10
Ast. Ant. (D)	0,94 $\pm$ 0,59	3,56 $\pm$ 2,85
BFS (mm)	7,95 $\pm$ 0,27	7,44 $\pm$ 0,48
Elev. Ant. (μ m)	4,05 $\pm$ 3,11	39,93 $\pm$ 20,78
Elev. Post. (μ m)	5,54 $\pm$ 4,66	70,98 $\pm$ 31,06

Ecc.	0,46±0,14	0,63±0,43
CV volume corneale (mm ³)	61,62±4,07	58,06±4,86

In assenza di Scheimpflug camera, situazione comune a molti studi optometrici, i parametri più indicativi da considerare sono risultati essere il Kmax con valore di *cutoff* di 47,4 D, il volume corneale inferiore a 58,4 mm e valori di astigmatismo corneale superiori a 2,4 D⁴⁴. Ovviamente l'affidabilità cala in assenza di valutazione della superficie corneale posteriore, che deve invece essere esaminata dall'oftalmologo. Inoltre, per uno *screening* efficace, è indispensabile la costruzione di un quadro clinico storico del paziente: ad esempio sarebbe inutile giudicare la variazione astigmatica senza il confronto con i parametri storici.

2.2 La diagnosi

Nel già citato quadro di prevenzione sanitario l'oftalmologo ha compiti decisionali che riguardano diagnosi, prognosi e forme di trattamento. E' dunque la figura essenziale attorno alla quale ruotano le scelte degli altri specialisti che intervengono nella gestione del cheratocono. Svolge attività di prevenzione primaria, secondaria e terziaria, coadiuvato da altri professionisti medici e non, con il compito di gestire ogni fase della malattia. La diagnosi si sostanzia nell'individuazione del cheratocono sin dalle prime manifestazioni, quando cioè non vi sono segni clinici rilevanti osservabili in lampada a fessura.

Amsler⁴⁶ per primo studiò un criterio per l'identificazione della patologia attraverso le immagini fotografiche ottenute con un disco di

Placido; vennero individuati inizialmente due gruppi: uno in cui la malattia era associata ad evidenti segni clinici, visibili al biomicroscopio, e un altro in cui la diagnosi poteva essere fatta solamente attraverso l'analisi della riflettanza corneale degli anelli, anticipando l'importanza del ruolo della topografia corneale. Questa seconda la considerò come fase subclinica di cheratocono e la chiamò 'forma frusta'. Da quel momento termini come 'cheratocono subclinico' e 'cheratocono frusto' sono comunemente ed intercambiabilmente usati per descrivere le prime forme della patologia o la presenza delle caratteristiche minori che la contraddistinguono. Spesso però questi termini vengono utilizzati impropriamente. Il cheratocono infatti, nella sua fase subclinica, può essere di due tipi: cheratocono frusto o cheratocono sospetto. Per distinguere le due forme è necessaria la topografia della superficie corneale posteriore, oltre che di quella anteriore, e la valutazione degli spessori periferici e centrali. Per fare chiarezza di seguito si riporta la Tabella III con quattro tipologie di cornee associate ai relativi strumenti d'indagine:

Tabella III: estratta da www.gatinel.com.

	Cornea sana	Forma frusta	Cheratocono sospetto	Cheratocono clinico
Segni clinici o biomicroscopici	NO	NO	NO	SI
Individuazione attraverso il disco di Placido	NO	NO	SI	SI
Individuazione attraverso la topografia e la pachimetria	NO	SI	SI	SI

La videocheratografia è dunque un eccellente strumento per la diagnosi di cheratocono, anche quando la malattia non appare in lampada a fessura; non vi è accordo però su quali siano i criteri topografici minimi per far diagnosi di cheratocono. Sono presenti in letteratura dei metodi di classificazione più o meno specifici che aiutano a stabilire parametri comuni a tutte le forme di cheratocono. Tra i più citati c'è l'indice composto KISA%, proposto da Rabinowitz e Rasheed⁴⁷: è un valore percentuale basato sulla moltiplicazione tra la media cheratometrica centrale (SimK), il valore espresso in gradi dello SRAX, che corrisponde all'angolo che si viene a formare tra i due semimeridiani (superiore ed inferiore) con maggiore curvatura, l'indice S-I, consistente nella sottrazione tra la media dei valori cheratometrici dell'emicornea superiore(S) e quella inferiore(I) e l'astigmatismo corneale. Il tutto moltiplicato infine per una costante di 0,3. La formula è la seguente:

$$KISA\% = K \times (S-I) \times AST \times SRAX \times 0.3.$$

In accordo al criterio proposto dagli Autori, un valore inferiore a 60 è sintomo di cornea sana, uno compreso tra 60 e 100 è indice di cheratocono subclinico ed infine valori superiori a 100 caratterizzano gli stadi cheratoconici più avanzati. Altro indice molto utilizzato in passato è quello di Klyce-Maeda⁴⁸: la combinazione di KPI (*Keratoconus Prediction Index*), DSI (*Differential Sector Index*), OSI (*Opposite Sector Index*) e CSI (*Centre-Surround Index*) danno un valore percentuale di compatibilità con il quadro clinico del cheratocono. Di conseguenza lo 0% indicherà totale incompatibilità e il 100% massima compatibilità con la patologia.

Questi indici topografici hanno costituito per anni uno dei metodi più efficaci per l'individuazione del cheratocono (vedi Fig. 5), e vengono tutt'oggi utilizzati nella pratica professionale²². Al di là del criterio diagnostico utilizzato, gli indici composti rappresentano sicuramente un metodo univoco e ripetibile nel tempo, ed è per questo che spesso vengono integrati nei software topografici.

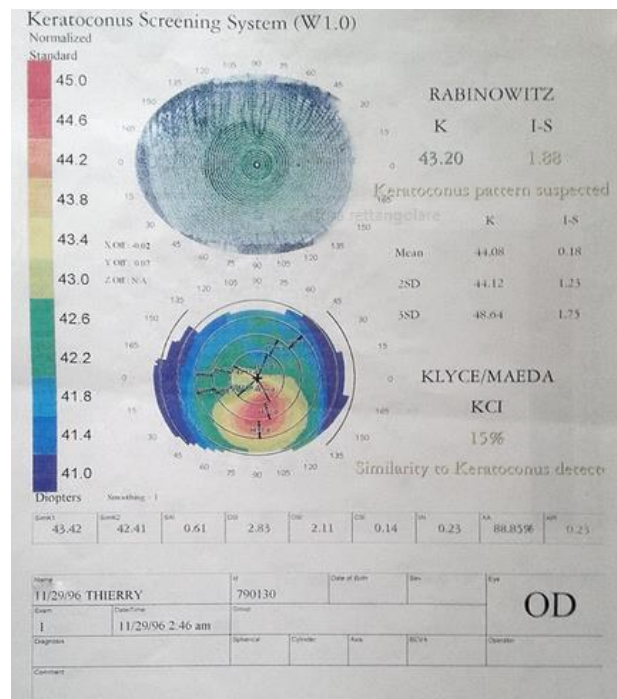


Fig. 5: estratta da www.gatinel.com

Anche le variabili corneali costituiscono una potente arma d'indagine che, seppur primitiva e poco ripetibile, permette una rapida ed efficace valutazione. Oltre a quelle già viste nel paragrafo precedente, uno studio condotto a Singapore nel 2006⁴⁹ ha spostato l'attenzione su un parametro spesso sottovalutato, il *Best Fit Sphere* (BFS). Non è altro che l'ipotetica

superficie sferica che meglio approssima la curvatura corneale come rappresentato in Figura 6.

Quindi l'elevazione anteriore (AE),

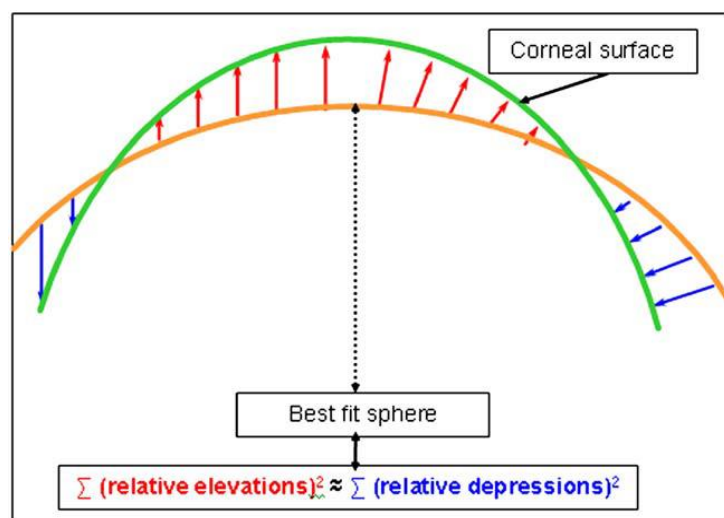


Fig. 6: Best Fit Sphere (BFS)⁴⁹

considerata la variabile più affidabile nella diagnosi del cheratocono⁴⁵, è definita come la differenza d'altezza tra il punto corneale più alto e quello relativo nella BFS all'interno dei 5 mm centrali della cornea. Il valore di *cutoff* è stato fissato a 16,5 μm ⁴⁹. Ovviamente sarà necessario contestualizzare il dato ad ogni paziente in esame, considerando soprattutto il fatto che la tendenza ectasica del cheratocono comporta un'aumentata elevazione corneale anteriore associata ad una ancora più ampia elevazione posteriore (*posterior elevation*, PE). Dalla loro differenza ne consegue il caratteristico assottigliamento corneale cheratoconico (*thickness point*, TE). Com'è facile intuire a questo punto, la tomografia è necessaria per svolgere una diagnosi efficace e tempestiva nella valutazione della superficie posteriore e dello spessore corneali⁵⁰; essendo i tomografi strumenti ancora poco diffusi, è ragionevole attendersi un futuro adattamento dei criteri diagnostici a queste nuove tecnologie che permetteranno una rapida individuazione della malattia evitandone eventuali complicanze. Inoltre le valutazioni di queste prime manifestazioni della patologia sono molto importanti per completare il quadro dei rischi derivanti da un'eventuale ectasia post-lasik⁵¹.

2.3.1 I metodi di classificazione

Come già visto, l'esame della topografia corneale può aiutare ad identificare la severità, il tipo e la forma del cheratocono. In assenza di tomografia corneale la classificazione del cheratocono può essere basata su quanto è accentuata la curvatura corneale, considerando la media delle letture cheratometriche simulate. Una comune classificazione della gravità è la seguente: se la media è inferiore a 50

D (6,75mm), il cono è considerato nella sua fase iniziale, se è compresa fra 50 e 56 D (da 6,75 a 6,03 mm), il cono è avanzato , e se oltre 56 D (6,03 mm), il cono è considerato severo⁵². Una tale classificazione è utile per una rapida e oggettiva individuazione della fase cheratoconica, ma è troppo approssimativa per una diagnosi efficace. Infatti sono necessarie sia la pachimetria corneale che la valutazione della superficie posteriore, essendo queste le componenti che più caratterizzano la distrofia. Storicamente si è adottata la classificazione di Amsler-Krumeich, riportata da diversi studi^{53,54}; la Tabella IV ne riassume i criteri di classificazione:

Tabella IV: Classificazione secondo Amsler-Krumeich, da *Progression of Keratoconus by Longitudinal Assessment with Corneal Topography*, Cornea, Choi J., Kim M. S., 2012.

Stadio I: ·sfiancamento della cornea periferico; ·miopia e/o astigmatismo indotti fino a 5 D; ·raggio medio corneale ≤ 48 D; ·strie di Vogt; ·assenza di cicatrici corneali.
Stadio II: ·miopia e/o astigmatismo indotti compresi fra 5 ed 8 D ; ·raggio medio corneale ≤ 53 D; ·assenza di cicatrici corneali centrali; ·spessore corneale > 400 μm.
Stadio III: ·miopia e/o astigmatismo indotti compresi fra 8 ed 10 D; ·raggio medio corneale > 53 D; ·assenza di cicatrici corneali centrali; ·spessore corneale compreso fra 200 e 400 μm.
Stadio IV: ·refrazione non determinabile; ·raggio medio corneale > 55 D; ·presenza di cicatrici corneali centrali o perforazione; ·spessore corneale inferiore a 200 μm.

In base ad un'indagine statistica è risultato che nel primo stadio la fascia di età maggiormente rappresentata si colloca tra i 35 ed i 45 anni; nel secondo stadio invece si colloca tra i 45 ed i 65 anni; nel terzo stadio tra i 35 ed i 45 anni e nel quarto stadio tra i 25 ed i 35 anni⁵⁵. Sebbene non sia stata trovata una relazione evidente tra l'età anagrafica e la fase d'evoluzione del cheratocono, si può tuttavia affermare che coloro che manifestano la patologia oltre la terza decade di vita difficilmente progrediranno verso il quarto stadio e soprattutto verso un eventuale intervento chirurgico.

Recentemente è stato introdotto un nuovo metodo di classificazione cheratoconica^{56,57}, cioè *l'ABCD keratoconus grading system* (vedi Tabella V) già utilizzato da alcuni software topografici.

Tabella V: *ABCD Keratoconus Grading system*, da *Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants*, Duncan J. K., Belin M. W., Eye & Vision, 2016.

Criterio ABCD	A	B	C	D	
	ARC(Raggio di curv. anteriore)	PRC(Raggio di curv. posteriore)	TP(spessore μm)	BCVA	cicatrici corneali
STADIO 0	>7,25 mm (<46,5 D)	5,90 mm (<57,25 D)	>490 μm	=10/10	-
STADIO I	>7,05 (<48 D)	>5,70 mm (<59,25 D)	>450 μm	<10/10	-,+,++
STADIO II	>6,35 mm (<53 D)	>5,15 mm (<65,5 D)	>400 μm	<5/10	-,+,++
STADIO III	>6,15 mm (<55 D)	>4,95 mm (<68,5 D)	>300 μm	<2/10	-,+,++
STADIO IV	<6,15 mm (>55 D)	<4,95 mm (>68,5 D)	=300 μm	<0,5/10	-,+,++

Questo sistema utilizza i raggi di curvatura anteriore e posteriore di entrambe le superfici corneali nei rispettivi punti di massima sottigliezza, compresi nei 3 mm centrali della cornea ("A" per

l'anteriore, "B" per la posteriore). Inoltre prende in esame il punto di minor spessore corneale, sempre compreso nei 3 mm centrali ("C" per lo spessore) ed infine il BCVA, cioè la migliore acuità visiva con compensazione ottica ("D" per distanza di acuità visiva). E' evidente come questo nuovo metodo presenta evidenti vantaggi rispetto a quello di Amsler-Krumeich: in primo luogo prende in esame anche la superficie posteriore della cornea e in più viene inoltre introdotto il *visus*.

I criteri sopra descritti utilizzano solamente parametri quantitativi, ma un'ulteriore classificazione può essere fatta anche su dati qualitativi.

Si è comunemente soliti identificare tre forme di cheratocono:

- *Nipple*: il cono ha un diametro ≤ 5 mm, una morfologia rotonda ed è situato nella cornea centrale o paracentrale, normalmente posizionato a livello infero-nasale;
- *Ovale*: il cono ha un diametro > 5 mm, è situato nella cornea centrale o paracentrale, normalmente posizionato a livello infero nasale;
- *Cheratogloba*: il cono occupa il 75% della cornea²².

Uno studio d'incidenza ha incrociato i dati tra la classificazione quantitativa di Amsler-Krumeich e quella qualitativa su 182 cornee cheratoconiche: è stata riscontrata una correlazione tra la morfologia dell'ectasia e lo stadio a cui si riferisce. Il cheratocono di tipo *nipple* è infatti più frequente tra i soggetti che presentano un cheratocono al primo o secondo stadio, con una percentuale complessiva pari al 66%. Il cono di tipo ovale, invece, coinvolge in misura maggiore il primo stadio con una percentuale pari al 53%. Infine il cheratocono di tipo globoso prevale nel quarto stadio con il 50% dei pazienti⁵⁵.

2.3.2 La progressione del cheratocono

Tipicamente il cheratocono è descritto come una distrofia corneale bilaterale e non infiammatoria. Se il consenso su questa definizione è universale, non si può dire lo stesso per quanto riguarda la valutazione del suo stato evolutivo. Avere informazioni riguardo il decorso naturale della malattia è per i clinici elemento di grande aiuto nel guidare il paziente una volta che la diagnosi è stata fatta. Non solo, ma saper analizzare la progressione permette anche una programmazione della terapia a lungo termine con relative soluzioni chirurgiche e non. Per un'analisi soddisfacente della fase cheratoconica evolutiva è indispensabile l'individuazione di parametri corneali di riferimento e il loro andamento nel lungo periodo. Ovviamente gli strumenti per la topografia corneale computerizzati sono essenziali nell'esercizio di questi compiti, perchè l'annotazione delle misure ripetute nel tempo facilita la tracciabilità della malattia⁵⁸. Si stima che cheratoconi lievi tendano a diventare progressivi nel 25% dei casi^{59,60}, e la progressione richieda in media 3,5 anni per essere valutata^{61,62,63}.

Da un punto di vista clinico, molti segni sono indice di progressione della malattia, come l'aumento nel tempo della curvatura, l'assottigliamento corneale o l'aumento di aberrazioni^{64,65,66}. In aggiunta, un aumento nell'astigmatismo corneale è stato classificato come carattere tipico della progressione cheratoconica in altri studi^{67,68}. Ciò che ancora crea confusione è capire quali parametri oggettivi utilizzare nel confronto tra professionisti. Uno studio condotto nel 2012 su un campione di 94 cornee cheratoconiche ha

cercato di fare chiarezza elencando i parametri più significativi nella determinazione della progressione. Il risultato è riassunto nella Tabella VI.

Tabella VI: Fattori associati alla progressione del cheratocono, da *Progression of Keratoconus by Longitudinal Assessment with Corneal Topography*, Cornea, Choi J., Kim M. S., 2012.

Variabile	Valore <i>Cutoff</i>
Età, anni	30
BCVA, in decimi	0,5
Assottigliamento corneale, %/anno	10
Indice d'irregolarità corneale nei 3 mm, D	6,5
Indice d'irregolarità corneale nei 5 mm, D	6
Kmax, D/anno	0,15
Kmin, D/anno	0,2
SimK, D/anno	0,1

In accordo con l'analisi di Kaplan-Meier⁶⁹ sono stati valutati solamente pazienti considerati affetti da cheratocono in progressione, e cioè che negli ultimi 12 anni avevano maturato un aumento di almeno 1,50 D del SimK. Di questo gruppo, come si evince dalla tabella, sono stati estrapolati i fattori più rilevanti nella determinazione dei *cutoff*, cioè dei valori che fissano la soglia discriminatoria. Sono da considerarsi fattori predittivi della progressione l'assottigliamento corneale del 10% all'anno. In aggiunta, gli indici di irregolarità corneale a 3 e 5 mm, calcolati come combinazione statistica delle deviazioni standard tra la curvatura media e torica⁷⁰ (calcolati automaticamente in molti software topografici), sono molto utili nell'individuazione di una cornea cheratoconica in progressione, come dimostrato da diversi studi^{71,72}. L'indice di irregolarità nei 3 mm ha come valore limite 6,5 D mentre a 5 mm 6,0 D. Anche le variabili cheratometriche svolgono un ruolo di fondamentale importanza; i

cutoff dei tassi di variazione annuale da prendere in considerazione sono i seguenti: $K_{max} \geq 0,15$ D/anno, $K_{min} \geq 0,2$ D/anno, $SimK \geq 0,1$ D/anno. E' importante ricordare come però spesso i valori cheratometrici presi singolarmente non siano predittivi; necessitano di un confronto con le altre variabili. Infine, anche parametri non topografici possono essere molto utili: per esempio l'età è fattore di forte associazione con la progressione cheratoconica, per soggetti con meno di 30 anni, così come la BCVA con un valore *cutoff* di $< 5/10$. Anche l'astigmatismo può essere utilizzato come fattore predittivo di progressione della malattia. Diversi studi longitudinali sulle variazioni di astigmatismo nel cheratocono hanno evidenziato che i cambiamenti assiali del meridiano più curvo sono associati alla progressione della malattia^{62,63}. Nella fattispecie si assiste generalmente ad uno spostamento progressivo dell'apice del cono dall'asse secondo regola ad un asse obliquo⁷².

Oltre ad individuare i parametri corneali da considerare come fattori predittivi della progressione, è necessario anche valutarli nel medio-lungo periodo, il che significa monitorare costantemente il paziente per costruire un quadro clinico il più affidabile possibile. Questo si traduce in un *follow-up* che in letteratura ha durate variabili. Secondo l'analisi di Kaplan-Meyer sono necessari 12 anni; per Shirayama-Suzuki *et al.*⁵⁹ il periodo d'indagine dev'essere di almeno 6 anni; per Li *et al.* deve essere circa 16 anni; per Tuft *et al.*⁷³ dev'essere 7 anni e per il CLEK⁶⁵ 8 anni. In realtà, uno studio molto citato in materia⁶³ stima un tempo sufficiente di 3,5 anni dalla prima visita di sospetta progressione a quella di diagnosi certa di forma progressiva della malattia, confermato poi da Choi *et al.*⁶¹

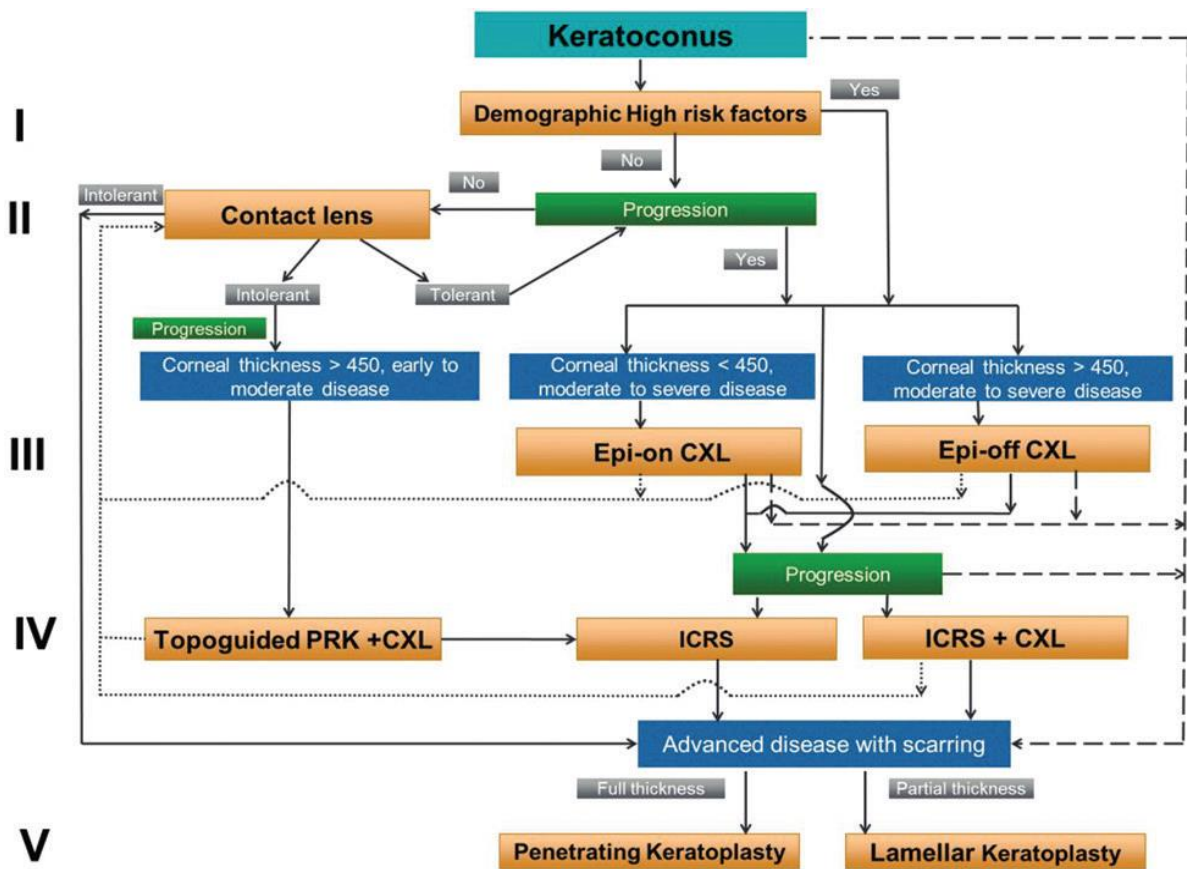
CAPITOLO TERZO

DALLA CONTATTOLOGIA ALLA CHIRURGIA

Sin dalla sua prima descrizione nel 1748 ad opera dell'oftalmologo tedesco Burchard Mauchart, il cheratocono è stato oggetto di continui progressi, sia diagnostici che terapeutici. Per quanto riguarda diagnosi e classificazione, già abbondantemente descritti, indici topografici, pachimetrici e *follow-up* dei pazienti rappresentano il criterio più efficace per una corretta individuazione della malattia. Al contrario, il compendio delle tecniche terapeutiche di gestione del paziente cheratoconico rimane un terreno ancora poco esplorato dalla letteratura e dove gran parte delle scelte è affidata a criteri decisionali soggettivi in cui protocolli operativi standardizzati non sono ancora usati. Nel management di questa distrofia corneale i clinici si trovano a dover scegliere tra un'ampia gamma di modalità di trattamento che vanno dalle comuni compensazioni ottiche, occhiali e lenti a contatto, alle cheratoplastiche lamellari o perforanti nei casi più gravi. In uno scenario di così vasta complessità si è cercato di fare un po' di chiarezza, basandosi sulla letteratura più recente e sull'esperienza clinica.

L'algoritmo proposto nel 2015 da Shetty *et al.*⁷⁴ (Fig. 6) rappresenta una delle migliori ricostruzioni in materia; gli Autori suggeriscono un metodo d'approccio decisionale basato su cinque *step* nella gestione del cheratocono che verrà seguito per il resto di questo elaborato.

Fig. 6: “Five point” management algorithm for keratoconus, da Current review and a simplified “five-point management algorithm” for keratoconus, Indian Journal of Ophthalmology, Shetty R., 2015.



3.1 La valutazione del rischio demografico

Il primo *step* consiste nella valutazione di parametri considerati ‘acceleratori’ della progressione cheratoconica. Nello stesso studio infatti sono stati visitati 5.200 pazienti in 7 anni e l’età media si attesta intorno ai 21 anni (in linea con gli studi epidemiologici indiani⁶); il 37,9% ha manifestato i primi segni della malattia nei primi 20 anni di vita, il 41% nella terza decade e il restante 21,1% oltre i 30 anni⁷⁴. Inoltre, queste manifestazioni tardive, sono state nell’89% dei casi in donne con un presente (21,7%) o un passato (43,6%) di maternità⁷⁵.

Intenso prurito agli occhi dovuto ad atopia, allergie oculari, sindrome di Down e degenerazione tappeto-retinica è risaputo essere associato ad alte incidenze di cheratocono^{17,76,77,78}. Attraverso questi ed altri dati è stata elaborata una tabella di fattori predittivi di alto rischio di rapida progressione cheratoconica:

Tabella VII: HRC High Risk Characteristics for progression of keratoconus (HRC) estratta da *Current review and a simplified “five -point management algorithm” for keratoconus*, Shetty et al., Indian Journal of Ophthalmology, 2015.

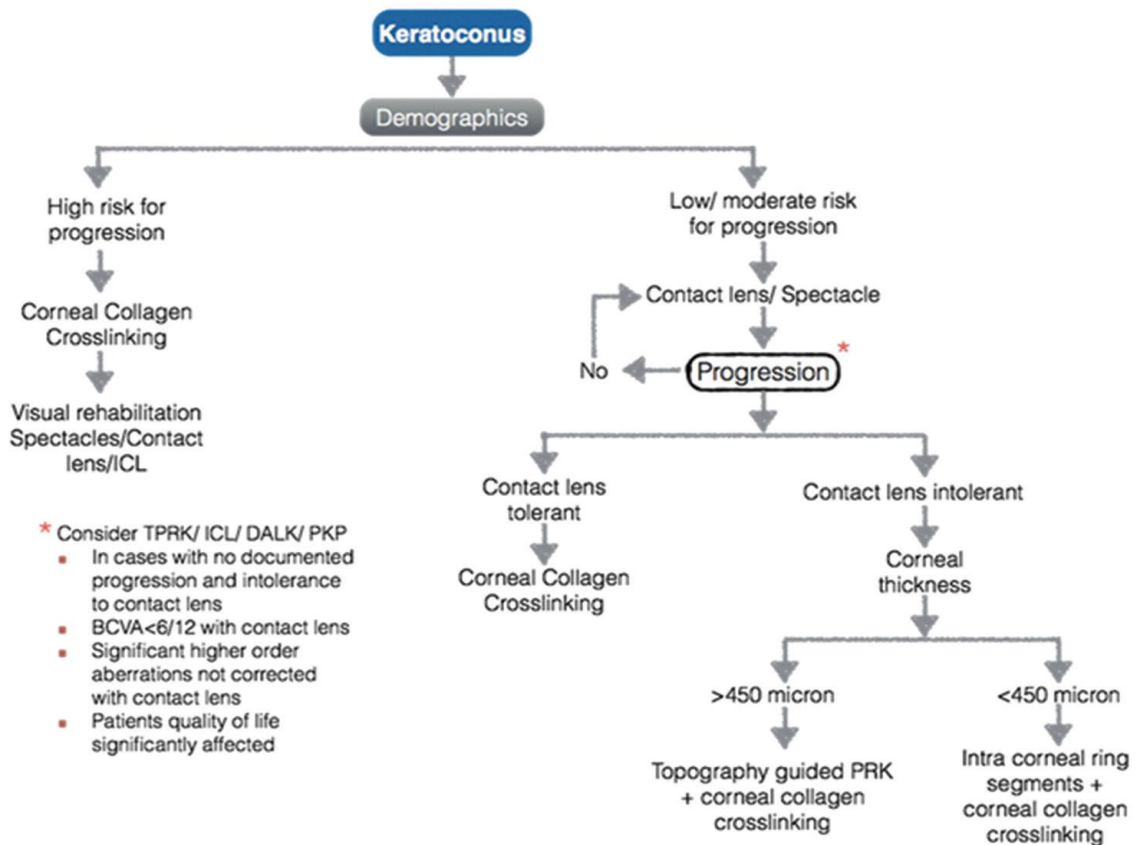
Caratteristica	Suddivisione	Punteggio
Età (in anni)	<20	2
	20-30	1
	>30	0
Forte prurito agli occhi ^{13,76}	Attivo	2
	In passato	1
	Assente	0
Malattie oculari atopiche ^{2,13,76}	Attive	2
	In passato	1
	Assenti	0
Cambio frequente di occhiali ⁷⁸	Presente	2
	Assente	0
Altro	Maternità ⁷⁵	2
	Sindrome di Down ^{2,76,78}	2
	Malattie del tessuto connettivo ^{2,76}	1
	Retinite pigmentosa ^{2,77}	1
	Amaurosi congenita di Leber ^{2,76}	1

Punteggi totali di HRC > 8: Alto rischio di progressione; punteggi compresi tra 6 e 8: moderato rischio di progressione, punteggi di HRC < 6: basso rischio di progressione.

Queste caratteristiche hanno l'obiettivo di aiutare ad incanalare il paziente nel piano terapeutico più appropriato. Ad esempio soggetti con un alto indice di rischio di progressione (HRC > 8) dovrebbero essere presi in considerazione per il *cross-linking* senza aspettare di avere una

progressione documentata topograficamente (vedi Fig. 7). Ad ogni modo, è fondamentale abbinare ad ogni scelta finale la valutazione clinica del paziente.

Fig. 7: Mappa gestionale basata sul rischio demografico di progressione del cheratocono, da *Current review and a simplified “five-point management algorithm” for keratoconus*, Shetty et al., Indian Journal of Ophthalmology, 2015.



3.2 I metodi di compensazione ottica

Il management del cheratocono generalmente varia in base alla severità della malattia. Sinteticamente, i casi incipienti vengono

trattati con occhiali, gli stadi da moderato a severo con lenti a contatto e la fase di cheratocono avanzato con il trapianto corneale²².

Indipendentemente dalla trattamento scelto, l'obiettivo finale sarà sempre quello di 'far vedere il paziente', cioè permettere il raggiungimento di un *visus* ed una qualità visiva sufficienti per l'esercizio delle attività quotidiane. E' dunque compito del contattologo eseguire il secondo dei cinque *step* dell'algoritmo di Shetty, ovvero cercare la soluzione meno invasiva, più efficace e rispettosa della fisiologia oculare seguendo, in genere, un elenco di procedure, dalla più semplice alla più complessa:

- occhiali;
- lenti a contatto morbide usa e getta o mensili;
- lenti a contatto morbide spessorate per cheratocono;
- lenti a contatto RGP per cheratocono;
- soluzioni *piggyback* (lenti morbide + RGP);
- lenti semi-sclerali e sclerali;
- lenti ibride (lenti con il centro RGP e periferia morbida)⁸⁰.

La prescrizione degli occhiali è utile fintanto che il cheratocono è negli stadi iniziali. Diventa meno efficace quando la progressione della malattia porta alla protrusione della cornea e l'astigmatismo diventa irregolare e quando è presente una condizione di anisometropia o antimetropia dovuta alla diversa progressione della malattia di un occhio rispetto all'altro. A partire da queste situazioni è essenziale la prescrizione di lenti a contatto. Ad ogni modo, un paio di occhiali deve essere prescritto, in maniera tale che possano essere indossati nei giorni in cui le lenti a contatto non possono essere tollerate⁵².

I pazienti con cheratocono che utilizzano lenti a contatto richiedono generalmente visite di controllo più frequenti rispetto agli altri portatori di lenti a contatto. Sono inoltre più fidelizzabili ed in grado di apprezzare maggiormente le attenzioni che gli vengono riservate. E' probabile che sia necessario modificare i parametri delle lenti, in particolare quando la condizione è nella sua fase progressiva. Dopo la consegna iniziale delle lenti è dunque indispensabile effettuare visite di controllo dopo una settimana e dopo uno, due e tre mesi, per poi continuare nel primo anno ogni tre mesi⁵². La frequenza delle visite può diminuire negli anni successivi a seconda della velocità della progressione della malattia. Ad ogni visita dei tre mesi, devono essere valutate:

- l'acuità visiva (ad alto e basso contrasto);
- la sovra-refrazione;
- l'esame della topografia corneale;
- il controllo della superficie della lente;
- l'esame del pattern fluoresceinico;
- l'esame in lampada a fessura con e senza le lenti.

E' importante inoltre ad ogni visita avere informazioni sulla visione, il comfort, la sensazione di corpo estraneo e sui sintomi di secchezza.

3.2.1 Lenti morbide

Per ciò che concerne le lenti morbide o morbide toriche, sono indicate per cheratoconi lievi e cheratoglobi. Presentano i classici vantaggi di una lente *daily disposable*: bassi costi, facile reperibilità (a meno che non siano su misura) e miglior comfort rispetto alle lenti rigide.

Queste lenti per cheratocono sono disponibili con curve base più strette rispetto a quelle classiche, per meglio adattarsi alla zona centrale della cornea e seguire l'eccentricità del cheratocono. Inoltre nelle lenti morbide spessorate, lo spessore centrale aumenta, rispetto alle morbide classiche, per cercare di mascherare il più possibile l'irregolarità della cornea⁸¹. Gli svantaggi sono l'incapacità di correggere astigmatismi irregolari e la bassa permeabilità all'ossigeno, tipica delle lenti in silicone hydrogel, anche se grossi passi avanti in questa direzione sono stati fatti dalle aziende costruttrici che ormai permettono il porto prolungato della lente morbida con un comfort soddisfacente²².

3.2.2 Lenti rigide gas permeabili (RGP)

Un altro tipo di soluzione sono le lenti rigide gas permeabili con diametri che vanno da 8 a 24 mm (vedi Tabella VIII).

Tabella VIII: Classificazione in base al diametro delle lenti RGP, da *Correction of keratoconus with GP contact lenses*, Centre for Contact Lens Research, Sorbara L., Waterloo, 2010.

Diametro della lente	Classificazione
8,0–12,8 mm	Lente corneale
12,9–13,5 mm	Corneo-sclerale
13,6–14,9 mm	Semi-sclerale
15,0–18,0 mm	Mini-sclerale
18,1–24,0 mm	Sclerale

Per diametri da 8 a 12,8 mm la lente si considera corneale; questo tipo di lenti sono adatte per cheratoconi piccoli o medi centrali e sono disponibili con diversi tipi di geometria e con parametri personalizzabili.

I vantaggi sono dati dalla capacità della lente di garantire una superficie ottica regolare che maschera l'irregolarità della cornea sottostante e assicurare un buon ricambio lacrimale sotto la lente. Gli svantaggi sono in primo luogo l'instabilità, soprattutto nei casi di cheratoconi decentrati, ed in secondo luogo la difficoltà di adattamento del paziente⁸².

Nei casi in cui il centraggio della lente è difficoltoso si può optare per l'applicazione di lenti RGP con diametri maggiori che vanno dal *range* di 12,9-13,5 mm per le lenti corneo-sclerali a quello di 13,6-14,9 mm delle semi-sclerali. La loro dimensione permette un aumento della copertura corneale e di conseguenza garantisce un miglior centraggio in casi di coni molto grandi e deformati, come il cheratoglobulo. Queste lenti hanno un minor movimento rispetto alle lenti con diametri più ridotti, ciò nonostante forniscono un adeguato ricambio lacrimale. Inoltre con l'avvento di materiali gas permeabili con Dk molto elevati, gli applicatori sono diventati più sicuri nella prescrizione di queste lenti⁸¹. Le lenti corneo-sclerali sono applicate garantendo un appoggio centrale con una lieve clearance apicale o corneoconforme, garantendo una clearance sopra la giunzione corneo-sclerale e l'allineamento nella zona sclero-corneale. Lenti semi-sclerali sono applicate allo stesso modo, ma con una clearance centrale maggiore al fine di garantire un miglior ricambio di film lacrimale⁵². I vantaggi di questo tipo di lenti a grande diametro sono quello di creare una superficie ottica uniforme, di far sì che l'adattamento sia veloce e di garantire un buon centraggio con conseguente stabilizzazione visiva. Gli svantaggi sono il basso ricambio lacrimale, la difficoltà nel maneggiare la lente e la necessità di un contattologo esperto per la gestione dell'applicazione⁸³.

Infine lenti con diametri compresi tra 15,0 millimetri e 18,0 millimetri possono essere considerate mini-sclerali, mentre con diametri da 18,1 millimetri ad oltre 24 millimetri sono considerate sclerali.

L'applicazione di queste lenti richiede la conoscenza del profilo della giunzione corneo-sclerale e la topografia sclerale. L'applicazione senza la rilevazione dell'impronta del segmento anteriore è impegnativa anche se si possono progettare le lenti utilizzando i set di prova e i risultati della tomografia a coerenza ottica⁵². Queste lenti sono progettate per ottenere allineamento e stabilizzazione sulla congiuntiva sclerale e sollevamento sulla cornea, senza toccare il cono (vedi Fig. 8).

Fig. 8: Illustrazione di una lente sclerale, da *Correction of keratoconus with GP contact lenses*, Centre for Contact Lens Research, Sorbara L., Waterloo, 2010.



Poiché con questo tipo di lenti parte del liquido lacrimale rimane sotto la lente, possono avere un effetto terapeutico, oltre a mascherare aree molto ampie di irregolarità corneale. Offrono inoltre comfort e qualità ottica migliori. Vengono utilizzate anche per casi avanzati di PMD,

cheratoglobo e per qualsiasi deformazione dovuta a chirurgia refrattiva.

3.2.3 Applicazioni *piggyback*

Nelle situazioni in cui il comfort iniziale con una lente RGP sia scarso e sia difficile raggiungere un buon centraggio, specialmente nei cheratoconi avanzati o decentrati, una buona soluzione è il sistema *piggyback*⁸⁴. Il sistema tradizionalmente prevede l'utilizzo di una lente morbida di diametro compreso fra i 12,5 ed i 14,5 mm e sulla cui superficie viene realizzata una svasatura con diametro compreso fra gli 8,0 e i 9,8 mm in cui si inserisce la lente rigida⁸⁵. E' un sistema particolarmente indicato anche nei casi di fragilità epiteliale che portano ad uno *staining* persistente all'apice del cono con l'utilizzo di una RGP.

I vantaggi dell'applicazione *piggyback* sono di garantire il comfort di una lente morbida con la qualità visiva delle lenti RGP e al tempo stesso diminuire le complicanze corneali e l'ipossia. Gli svantaggi sono ovviamente dati dalla gestione di due tipi di lenti, con le relative difficoltà nella manutenzione delle stesse.

3.2.4 Lenti ibride

Un ulteriore sistema di compensazione complesso è la lente a contatto ibrida, che presenta una zona centrale contenente la zona ottica fisicamente rigida associata ad una *skirt* o periferia morbida. Questo tipo di applicazione è indicato nei casi di scarso comfort con lenti RGP corneali, spesso causato da un'ipersensibilità generale, di eccessiva dinamica della lente, dovuta all'alta differenza di curvatura

tra il cono e la periferia della cornea ed eccessivo *staining* apicale, che può essere esacerbato da una lente semirigida⁸⁶. I vantaggi nell'applicare una lente ibrida sono una buona qualità della visione e un buon centraggio della lente, anche nei casi di cheratocono severo. Inoltre si è evidenziata una buona permeabilità all'ossigeno nella parte centrale. Lo svantaggio principale, tra i tanti, è la possibilità che si possano verificare cambiamenti del *fitting* della lente anche dopo mesi dall'applicazione.

3.3 Intolleranza alle lenti a contatto

Un'indagine compiuta da Smiddy *et al.*⁸⁷ nel 1988 ha riportato che circa l'87% degli affetti da cheratocono può essere confortevolmente corretto con occhiali o lenti a contatto. Ciò è in contrasto con i dati pluriennali forniti dalla ricerca del CLEK: di 1.166 pazienti circa l'80% fa uso di compensazioni ottiche⁸⁸. Vi è dunque una discrepanza tra il numero di persone che potrebbe essere corretta con lenti a contatto e il numero effettivo di quelle che ne fanno utilizzo. Ma al di là dei numeri, che risentono ovviamente dei metodi di selezione del campione, nella pratica quotidiana si assiste frequentemente all'insoddisfazione delle persone affette da cheratocono per la loro qualità di vita^{88,89}. Il tipico profilo del paziente cheratoconico è infatti quello di una persona giovane, nel pieno della propria carriera lavorativa e con grandi responsabilità familiari. Da un punto di vista psicologico si trova a dover accettare molto spesso una situazione di progressiva perdita visiva con ovvie ripercussioni sulla vita quotidiana. Lo studio di Kurna *et al.*⁴¹ ha sottoposto due campioni di

soggetti, cheratoconici e non, al NEI-VFQ-25 (*Eye Institute Visual Function Questionnaire-25*), questionario utilizzato per misurare lo stato di salute visiva in pazienti affetti da malattie croniche oculari. Ne è emerso che la qualità di vita legata alla visione nelle persone affette da cheratocono è nettamente inferiore rispetto a quella delle persone sane (vedi Tabella IX); inoltre la tendenza delle condizioni visive è nettamente peggiorativa, come dimostrato dallo studio di Kymes *et al.*⁸⁹

Tabella IX: Risultati del NEI-VFQ-25 in pazienti cheratoconici e non, da *Related quality of life in patients with keratoconus*, Journal of Ophthalmology, Kurna S., 2014.

Scala del NEI-VFQ-25	Gruppo cheratoconici	Gruppo di controllo
Salute generale	65	79,7
Visione generale	60,2	89,7
Dolore oculare	54	78,8
Visione prossimale	76	93,5
Visione a distanza	84	94,7
Esercizio di funzioni sociali	85	98,8
Salute mentale	67	98,8
Difficoltà nel mantenere il ruolo	77,2	96,4
Dipendenza dagli altri	84,2	96,4
Visione dei colori	91	97,6
Visione periferica	80,7	94,1
Valutazione complessiva	75,2	93,2

Questa premessa per far capire quanto possano essere elevate le richieste visive di un paziente cheratoconico, giustificate dagli impegni di vita quotidiani e dal fatto che queste persone sanno cosa vuol dire vedere bene perché in passato lo hanno fatto. Non è compito facile per il contattologo soddisfare queste aspettative ed è dunque per questo motivo che molti pazienti preferiscono optare per interventi chirurgici risolutivi. In realtà molto spesso la patologia può essere confortevolmente trattata con le varie soluzioni ottiche⁸⁹ e

L'intolleranza alle lenti a contatto è rara e il più delle volte frutto di applicazioni sbagliate o scetticismo ingiustificato del paziente. Si può infatti affermare con sicurezza che non esiste il 'rigetto' alle lenti come evento immunoreattivo e, nel caso in cui dovesse presentarsi una fenomenologia simile, una diversa gestione applicativa potrebbe essere risolutiva.

Per un'analisi metodologica dell'intolleranza alle lenti a contatto, è indispensabile un approccio clinico con l'annotazione dei sintomi, l'individuazione dei segni e la scelta della soluzione più opportuna.

I problemi dati dall'utilizzo di lac si possono riassumere in:

- Problemi ottici;
- Problemi meccanici;
- Problemi metabolici e d'idratazione;
- Problemi allergici, tossici o infettivi;
- Problemi tissutali.

3.3.1 Problemi ottici

I problemi ottici sono legati all'insoddisfazione visiva dei pazienti. I sintomi principali sono visione offuscata, doppia e fotofobia. In generale in questi casi si assiste ad un'intolleranza all'uso di lenti a contatto per il mancato raggiungimento dei target che la persona si era prefissata. E' una situazione del tutto soggettiva: non è raro infatti trovare pazienti soddisfatti dei 6/10 ed altri che invece non lo sono. Le cause che intervengono a creare queste limitazioni visive sono spesso dovute ai parametri di costruzione o alle geometrie della lente: ciò che conta veramente in questi casi, soprattutto in vista di un eventuale trapianto, è capire se questi limiti sono di carattere compensativo o

percettivo. Nel primo caso vi si può porre rimedio provando a cambiare lenti oppure ricorrendo alla chirurgia, nei casi in cui non si riuscisse a trovare una soluzione ottica correttiva. Nel secondo invece non solo non vi è un rimedio preciso, ma addirittura la situazione potrebbe aggravarsi in caso di trapianto.

Altra situazione ricorrente nei problemi di natura ottica è quella delle aberrazioni d'alto ordine: per ciò che concerne le persone affette da cheratocono, si è verificato che le aberrazioni oculari presenti sono significativamente più elevate rispetto alla popolazione sana⁹⁰. Questo è dovuto alla conformazione irregolare della cornea che giustifica la riduzione di *visus* e qualità visiva. Lo stesso studio ha poi riportato che l'aumento della quantità delle aberrazioni di alto ordine si ha nella coma, soprattutto in quella verticale, e nel trifoglio. Di solito vengono ridotte sensibilmente dall'uso di lenti RGP perché creano una nuova interfaccia tra aria e superficie oculare. Tuttavia alcuni di questi pazienti corretti con RGP ha riportato come sintomo principale la visione di immagini fantasma a cometa orientata superiormente che possono essere dovuti ad aberrazioni residue date dalla superficie posteriore della cornea che difficilmente sono compensabili⁹¹.

3.3.1 Problemi meccanici

I problemi meccanici all'uso della lente di solito si manifestano principalmente con sensazione importante di corpo estraneo alla quale si possono associare perdita di *visus*, visione offuscata, occhio rosso e nei casi più gravi dolore. I segni clinici devono essere valutati con coloranti vitali e comprendono:

- *Clearance* apicale elevata (Fig. 9): dovrebbe essere evitato un eccessivo sollevamento centrale della lente. Possono essere intrappolate bolle d'aria all'interno della zona ottica che interferiscono con

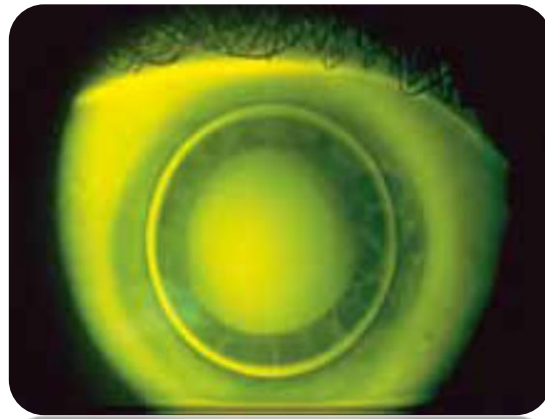


Fig. 9: Clearance apicale troppo elevata, da *Correction of keratoconus with GP contact lenses*, Centre for Contact Lens Research, Sorbara L., Waterloo, 2010.

il comfort e l'acuità visiva. L'eventuale basso *visus* può anche essere attribuito alla flessione della lente, che determina una riduzione della sua capacità di correggere le irregolarità della cornea a causa dell'incremento dell'astigmatismo residuo. Con lenti eccessivamente strette la curvatura corneale può aumentare a causa del modellamento corneale, portando ad un incremento della miopia⁵²;

- *Clearance* del bordo ridotta (Fig. 10): non è accettabile un sollevamento al bordo assente o ridotto per lenti di qualsiasi diametro; può avere come conseguenza la formazione di una indentazione a livello corneale, la formazione di punteggiature, una riduzione

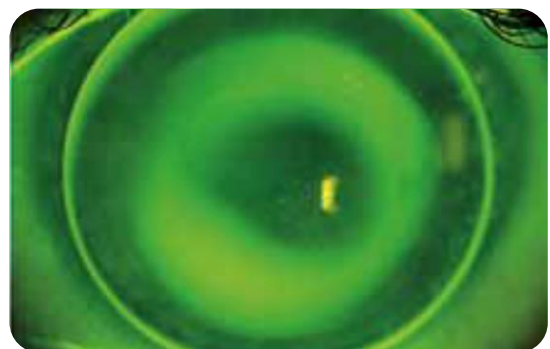


Fig. 10: Clearance del bordo eccessivamente ridotta, da *Variables Affecting Rigid Contact Lens Comfort in the CLEK*, Optometry and Vision Science, Edrington T. B., 2004.

del movimento della lente con conseguente ristagno di lacrime e detriti sotto la lente che possono portare ad edema e a risposte infiammatorie. Le lenti con sollevamento del bordo minimo tendono a centrarsi sopra l'apice del cono, che può essere spostato inferiormente e temporalmente o nasalmente;

- *Clearance* del bordo eccessiva (Fig. 11): il sollevamento del bordo eccessivo provoca irritazione e una sensazione di corpo estraneo⁹². Il bordo inferiore della lente può posizionarsi sopra

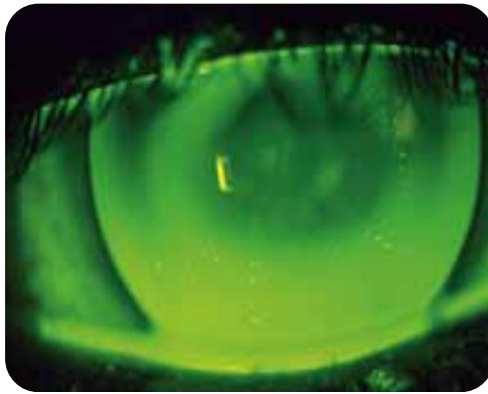


Fig. 11: Sollevamento eccessivo del bordo, da *Variables Affecting Rigid Contact Lens Comfort in the CLEK*, Optometry and Vision Science, Edrington T. B., 2004.

la palpebra inferiore, con il rischio di rimozione o ripetuti spostamenti dalla cornea nelle direzioni di sguardo laterali. La palpebra superiore può spostare la lente in alto con conseguente appiattimento regionale dell'apice in cono decentrati in basso;

- Eccessivo movimento della lente: il movimento della lente è necessario per garantire una normale fisiologia della cornea e dovrebbe essere di massimo 2-3 mm (in relazione alla filosofia applicativa) ad ogni ammiccamento per le lenti di diametro più piccolo; mentre, per le lenti di diametro molto più grande, dovrà essere di circa 0,5 mm. Per quanto riguarda le lenti morbide il movimento ideale varia in un range tra 0,25 e 0,5 mm ad ogni ammiccamento⁹³;

- Indentazione corneale (Fig. 12): è causata dalla presenza di bolle d'aria sulla superficie della cornea. Questa condizione non ha alcun significato fisiologico a lungo termine, ma può essere



Fig. 12: Indentazione dell'epitelio corneale, estratta da www.bausch.com

associata alla riduzione del comfort e, se presente a livello centrale, può interferire con la visione. Le impronte dovute alle bolle d'aria scompaiono dalla superficie della cornea entro una mezz'ora dalla rimozione della lente. Per risolvere questo problema, si può diminuire il sollevamento al centro, ridurre il diametro, ridurre lo spessore o il sollevamento al bordo ed eventualmente abbinare l'uso di sostituti lacrimali per migliorare la bagnabilità della lente;

- Punteggiature a macchia o lineari dovute ad un abrasione o a un corpo estraneo (Fig. 13): possono essere evidenziate quando la superficie posteriore della lente crea sfregamento o irritazione della superficie corneale, di solito come conseguenza di un eccessivo contatto. In associazione alla presenza di corpi estranei sotto la lente, queste condizioni possono compromettere l'epitelio. Generalmente è un fenomeno che scaturisce quando vi è incoerenza tra disegno della lente a contatto e morfologia corneale. Attraverso la topografia corneale è necessario valutare il tipo di lente che possa avere il

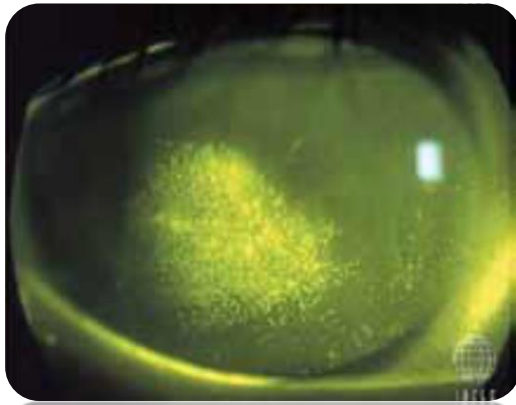


Fig. 13: Punteggiatura a macchia, estratta da *Correction of keratoconus with GP contact lenses*, Centre for Contact Lens Research, Sorbara L., Waterloo, 2010.

miglior *fitting* per quella cornea; spesso il problema si risolve con un cambio di geometria, con la riduzione delle zone di transizione fra le curve periferiche o con la prescrizione di lenti a contatto *piggyback*, ibride o sclerali;

- Lente morbida asciutta: data dall'eccessiva disidratazione della lente che genera importante sensazione di corpo estraneo. Il problema si risolve cambiando materiale;
- Depositi sulla lente: nella RGP la formazione di depositi può essere dovuta, come già visto, ai materiali di costruzione della lente e spesso inducono sensazione di corpo estraneo. Nella lente morbida invece può essere dovuto all'eccessiva disidratazione della lente ed è necessario cambiare materiale;
- Ammiccamento scarso o incompleto: quando la frequenza degli ammiccamenti è scarsa o incompleta la distribuzione del film lacrimale non è omogenea. Da qui nascono i relativi problemi di trazione meccanica della lente. Per risolvere questo problema o s'interviene sulla patologia che genera questo ammiccamento anomalo, oppure si consiglia di ridurre le ore di lettura o di

esposizione ai videotermini. Alcuni Autori⁹⁴ consigliano utili esercizi per regolarne la frequenza.

Le soluzioni ai problemi meccanici sono molteplici, di seguito ne vengono elencate alcune:

- Cambio di geometria o tipo di lente;
- Variazione degli spessori;
- Raggio della zona ottica e delle flange diversi;
- Nuovi diametri ed ampiezze;
- Cambio di materiale;
- Evitare eccessivo lavoro prossimale o esposizione VDT;
- Esercizi per la frequenza d'ammiccamento;
- Manutenzione della lente.

3.3.2 Problemi metabolici e d'idratazione

La sintomatologia tipica dei problemi metabolici è generalmente occhio rosso abbinato ad occhio secco e sensazione di corpo estraneo.

I segni clinici sono i seguenti:

- Iperemia limbare: classico segno di disfunzione metabolica corneale indotta da lenti a contatto. In questi casi è necessario cambiare materiale o parametri della lente;
- Edema corneale: definito come un eccesso di liquidi con funzione metabolica. Si possono definire tre principali cause:
 - Ipossica: scarso apporto di ossigeno, spesso causata da lenti a basso DK;

- Meccanica: facilmente associabile a patologie oculari.

Avviene quando epitelio ed endotelio non riescono a contrastare la pressione dei liquidi interni ed esterni per un aumento della loro permeabilità. Si associa ad elevati aumenti di pressione intraoculare;

- Osmotica: quando gli equilibri tra le pressioni dei liquidi si alterano, come in un eccesso o un prolungato aumento di lacrimazione, comune nell'applicazione di lenti a contatto⁹⁵.

Nell'ambito della gestione contattologica si dovrà agire: aumentando il DK/t delle lenti, regolarizzando il numero delle ore di porto e, se necessario, diminuendolo. Inoltre, un'indicazione comune nella pratica professionale è quella di attendere 30'-60' minuti prima di applicare le lenti al risveglio⁹⁶;

- Alterazioni del film lacrimale: l'analisi del film lacrimale svolge lo stesso *iter* del consueto esame della lacrimazione al cui approfondimento si rimanda negli articoli in bibliografia^{97,98}.

Le soluzioni più efficaci riguardano integratori lacrimali umettanti, viscosanti, mucomimetici e gel serali⁹⁹;

- Punteggiatura a ore tre e nove (Fig. 14): queste forme di *staining* sono frequenti quando la lente è decentrata in basso ed

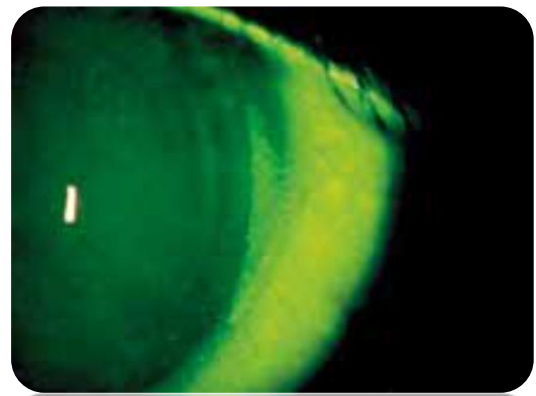


Fig. 14: Punteggiatura ore tre-nove, estratta da *Correction of keratoconus with GP contact lenses*, Centre for Contact Lens Research, Sorbara L., Waterloo, 2010.

immobile, e in presenza di ammiccamenti incompleti. Inoltre se la lente ha uno spessore del bordo eccessivo, l'area adiacente alla periferia si secca e causa punteggiature. Se la lente è troppo piccola, la cornea esposta si disidrata e anche in questo caso si formeranno punteggiature, in particolare in caso di occhio secco;

- Punteggiatura periferica: il paziente con cheratocono può avere occhio secco associato a malattie atopiche e disfunzione delle ghiandole di Meibomio, che contribuiscono alla formazione di punteggiature periferiche. Per gestire questa condizione è necessario: aumentare il diametro della lente, garantire il corretto sollevamento del bordo e centrare il più possibile la lente;
- Punteggiatura apicale: l'appoggio apicale indotto da una curva base troppo piatta (o da una profondità troppo bassa) può

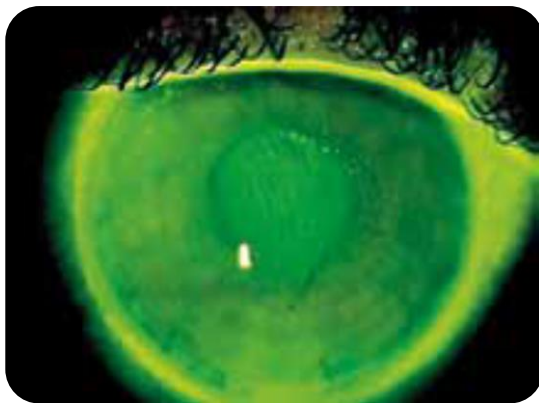


Fig. 15: Punteggiatura a vortice sull'apice del cono, estratta da *Correction of keratoconus with GP contact lenses*, Centre for Contact Lens Research, Sorbara L., Waterloo, 2010.

causare danni corneali come punteggiature a vortice e cicatrici¹⁰⁰. Lenti con grandi diametri non devono essere applicate piatte e con il controllo della palpebra superiore, come originariamente creduto: in caso di coni grandi è invece necessario

usare lenti con profondità maggiori al fine di non ottenere un

eccessivo contatto apicale. In Fig. 15 viene mostrato l'effetto di una lente applicata piatta con danni all'apice corneale. Si consiglia in questi casi di diminuire il raggio base, ridurre il diametro o passare a lenti sclerali;

- Microcisti e vacuoli: si formano facilmente di conseguenza ad un'eventuale condizione di ipossia cronica o ad una eccessiva sensibilità a soluzioni di mantenimento. Sono piccolissime formazioni circolari costituite da cellule epiteliali degenerate e rimaste intrappolate nella trama epiteliale. Un numero superiore a 30-40 indica un problema di ipossia non ignorabile⁹⁶. Può ovviamente servire un aumento della permeabilità del materiale;
- Vascolarizzazione corneale: può essere superficiale o profonda. I vasi penetrano senza interruzione di continuità nella cornea, partendo da un vaso di maggiore calibro situato sul limbus o nelle prime vicinanze. La causa principale è l'ipossia che genera edema che a sua volta induce una diminuzione della compattezza degli strati di fibrille stromali di conseguenza all'eccesso di liquidi. Il trattamento consiste nell'aumentare di molto la permeabilità all'ossigeno della lente ed eseguire una migliore manutenzione per prevenire i depositi e i conseguenti traumatismi corneali che da essi possono scaturire in un soggetto con una cornea così indebolita. Inoltre si abbinerà una forte riduzione delle ore di porto e una maggiore attenzione alla

geometria ed appoggio della lente. Nei casi più gravi sarà necessario sospendere l'uso delle lenti.

I rimedi ai problemi metabolici e d'idratazione possono essere compendati come segue:

- Cambiare materiale e parametri della lente;
- Regularizzare o ridurre il porto della lente;
- Utilizzo di integratori o sostituti lacrimali;
- Manutenzione della lente.

3.3.3 Problemi allergici, tossici o infettivi

I sintomi più frequenti per questo genere di problemi sono lacrimazione, fotofobia, sensazione di corpo estraneo ed occhio rosso accompagnato spesso da prurito e dolore. Le manifestazioni cliniche sono diverse e di seguito ne vengono riportate le principali:

- Iperemia congiuntivale: si intende un processo infiammatorio a carico della congiuntiva, le cui cause sono principalmente germi patogeni (batteri, virus, miceti e protozoi), sostanze con potere allergizzante (polvere, farmaci ecc.) e sostanze tossiche;
- Papille (Fig. 16): è un quadro clinico caratteristico in cui la presenza di papille di varie dimensioni e grandezza

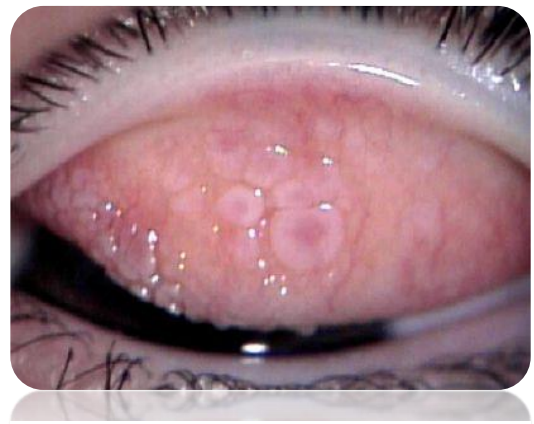


Fig. 16: Papille tarsali, estratta da www.oculistaweb.it

fanno assumere una reticolatura irregolare della superficie congiuntivale, rispetto al fisiologico aspetto liscio e speculare. La causa scatenante è la risposta allergica ad un antigene o la reazione tossico-immune ai depositi proteici denaturati presenti sulla superficie della lente;

- **Follicoli:** minute escrescenze di forma rotondeggiante prodotti di reazione linfocitaria. Si associano a risposte immunitarie ad agenti infettivi, il più delle volte di origine virale. E' spesso consigliato sospendere l'uso delle lenti ed intervenire con la terapia di cura della patologia;
- **Cheratite:** identifica un fenomeno infiammatorio nella cornea, che può verificarsi per una gamma di cause. Tra le più comuni ci sono le infezioni batteriche, infezioni virali, danno corneale e varie malattie sistemiche come quelle autoimmuni. I pazienti di solito hanno dolore agli occhi, sono più sensibili alla luce e hanno una visione compromessa. In questo disturbo è molto



Fig. 17: Reazione tossica alle soluzioni, estratta da *Correction of keratoconus with GP contact lenses*, Centre for Contact Lens Research, Sorbara L., Waterloo, 2010.

importante iniziare tempestivamente il trattamento appropriato della patologia associata al cheratocono;

- **Punteggiature da tossicità alle soluzioni (Fig. 17):** è piuttosto rara ma può

verificarsi con alcuni conservanti, tra cui la clorexidina, il thimerosal o, raramente, con il polyhexanide e il polyquad⁵². Questa reazione dipende dalla concentrazione di tali componenti e può provocare punteggiature corneali diffuse nell'area di cornea coperta dalla lente a contatto. La presenza di queste punteggiature indica che il sistema di manutenzione deve essere modificato o può essere necessario utilizzare la soluzione salina per risciacquare le lenti prima dell'inserimento. Si consideri inoltre che questa reazione può anche essere causata da soluzioni lubrificanti e da sostituti lacrimali: in tal caso è necessario sostituire questi prodotti con sistemi monodose privi di conservanti;

- Cheratite puntata: caratterizzata da punteggiatura corneale visibile con fluoresceina. Le cause principali sono: ipossia, eccesso di utilizzo di lenti e traumatismi meccanici ad esso legati, disidratazione epiteliale, reazione a sostanze esterne venute a contatto con la lente o il segmento oculare anteriore. Il trattamento consiste nell'interrompere momentaneamente (1-6 settimane) il porto delle lenti, trovare un polimero con un rapporto migliore rispetto ai depositi di superficie o con un migliore bilanciamento idrico. Se conseguenza di uno stato cronico di ipossia, si può aiutare il miglioramento utilizzando integratori corneali che velocizzino la mitosi delle cellule epiteliali. Potrebbe essere comunque necessaria la profilassi antibiotica.

Le soluzioni ai problemi allergici, tossici o infettivi sono:

- Farmaci ad uso topico o sistemico;
- Gel cicatrizzanti;
- Sospendere il porto delle lenti;
- Cambio materiale;
- Cambio dei sistemi di manutenzione lac.

3.3.4 Problemi di sostenibilità epiteliale

Sono queste le cause più frequenti di intolleranza cronica all'uso di lenti a contatto. Si manifestano spesso in maniera asintomatica e a volte con senso di corpo estraneo e dolore.

Eccone alcuni segni clinici:

- Cicatrici corneali (vedi Fig. 2)): la cicatrice della cornea può svilupparsi come conseguenza di una varietà di lesioni come abrasioni corneali, ustioni o infiammazioni. Nel cheratocono sono più frequenti e dovute all'ectasia associata all'assottigliamento che genera maggiore fragilità corneale. E' inoltre possibile che l'utilizzo di lenti a contatto porti alla formazione di cicatrici corneali; tuttavia la ragionevole evidenza indica che la cornea può sviluppare cicatrici con o senza lac¹⁰⁰. Se la cicatrice è così ampia che una la visione ne è fortemente influenzata, l'unica terapia efficace è il trapianto di cornea;
- Alterazioni endoteliali: l'endotelio corneale subisce durante il porto delle lenti a contatto uno stress che ne velocizza

l'invecchiamento. La densità e l'efficienza delle cellule che lo compongono diminuisce più rapidamente nei portatori di lenti a contatto. Si andrà a delineare una trama ricca di cellule dalla forma e dalla grandezza differente da quella fisiologica (polimorfismo e polimegatismo). Il trattamento va verso la sostituzione delle lenti con altre ad elevato valore di permeabilità oppure verso l'interruzione del porto continuo e la diminuzione delle ore di porto diurno consecutive;

- Esfoliazione epiteliale (Fig. 18): la tendenza esfoliativa

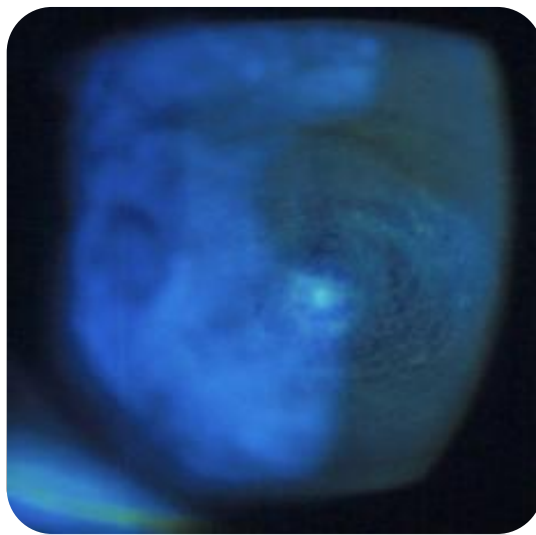


Fig. 18: Esfoliazione epiteliale, estratta da www.lucaavoni.com

dell'epitelio è una caratteristica ricorrente nei pazienti affetti da cheratocono. La causa però non è l'utilizzo delle lenti a contatto, come chiarito dallo studio CLEK¹⁰⁰, quanto piuttosto la separazione cellulare che avviene all'apice del cono in seguito all'elevata curvatura dell'apice e allo

stimolo frizione che presenta la palpebra durante il normale ammiccamento¹⁰¹. Questa sofferenza epiteliale può presentarsi anche come punteggiatura corneale e di solito viene trattata modificando i parametri della lente o provando soluzioni *piggyback*, oppure sospendendo l'uso delle lenti fintanto che l'epitelio non si cicatrizzi completamente;

- Assottigliamento corneale: l'assottigliamento dello stroma e dell'epitelio è conseguenza della diminuita mitosi cellulare dei cheratociti²⁸ alla quale si associa una riduzione misurabile dello spessore corneale. In questi casi l'unica soluzione è usare Dk molto elevati per evitare edema oppure optare per soluzioni *piggyback* per evitare complicanze come idrope corneale. E' questa però una delle cause che può portare ad intolleranza cronica all'uso di lenti a contatto.

Le soluzioni anche in questi casi sono molte, di seguito alcune:

- Cambio materiale delle lenti;
- Interruzione del porto continuo o diminuzione del porto giornaliero;
- Gel cicatrizzanti;
- Cambio tipo di lente.

3.3.5 Intolleranza cronica

Una volta elencate le varie cause che inducono intolleranza alle lenti a contatto e i metodi per risolverle, rimane da valutare i casi in cui tale condizione sia veramente irreversibile.

Un'analisi condotta dal CLEK⁹² ha indagato sulla differenza nel numero di ore di porto giornaliero della lente a contatto su un campione di 751 occhi cheratoconici, divisi tra corretti con lente confortevolmente oppure con sintomi di occhio irritato (Tabella X).

Tabella X: Tempi di utilizzo delle lac, estratta da *Variables affecting rigid contact lens comfort in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus*, Edrington T., 2004.

Variabile	Comfort	
	Confortevole (n. 509)	Irritante (n. 242)
Tempo medio di utilizzo delle lac negli ultimi 3 giorni feriali (in ore)	13.70 $\pm$ 3.90	10,62 $\pm$ 5,04
Tempo medio di utilizzo delle lac negli ultimi 3 giorno festivi (in ore)	13,36 $\pm$ 4,06	9,85 $\pm$ 5,47
Num. di volte giornaliero che la lac è stata rimossa	0,44 $\pm$ 0,94	1,05 $\pm$ 1,40

Come ci si aspettava il tempo medio di utilizzo delle lenti in occhi irritati è decisamente più basso, specie nei giorni festivi in cui le esigenze visive sono inferiori. Ma ciò che può essere utile di quest'indagine è, visto il campione così ampio, capire qual è il numero medio di ore di porto giornaliero (feriale) per considerare un paziente soddisfatto oppure no. Dei valori di *cutoff* potrebbero quindi essere i seguenti:

- > 15 ore: il comfort è quasi sempre soddisfacente
- da 10 a 15 ore: mediamente il porto è soddisfacente ma deve essere confrontato con le richieste visive;
- da 6 a 10 ore: la situazione può essere accettabile ma devono essere valutati eventuali sintomi⁹²;
- da 2 a 6 ore: spesso il paziente non è soddisfatto, anche in assenza di segni clinici;
- < 2 ore: insoddisfazione, sintomatologia e segni clinici di solito marcati¹⁰².

Una valutazione oggettiva sul porto giornaliero può quindi essere fatta, ma il giudizio finale sulla soddisfazione della lente spetterà sempre al paziente.

A tal proposito, per fare chiarezza nella scelta discrezionale sull'utilizzo delle lenti a contatto un metodo d'approccio utile può essere la suddivisione delle intolleranze in sensoriali o tissutali¹⁰³: nelle prime le lenti danno fastidio ma l'occhio appare bianco. In questo caso è importante la scelta di bordo e diametro, sino a soluzioni come *piggyback* e lenti sclerali. Nelle intolleranze tissutali il fastidio invece è contenuto ma l'occhio diventa immediatamente rosso. È doveroso fare una distinzione tra:

- intolleranza primaria, nel caso in cui sia la prima volta che il paziente indossa una lente a contatto. La risposta è acuta, fortemente iperemica e con abbondante lacrimazione, sia in caso di lenti morbide, sia di lenti gas-permeabili;
- intolleranza secondaria, nel caso di un portatore abituale. L'intolleranza persiste anche se il contattologo apporta modifiche alla tipologia o alle caratteristiche della lente.

Di conseguenza, l'eventuale cronicizzazione di queste intolleranze genera una totale impossibilità all'uso della lente a contatto.

Nel caso di intolleranza tissutale effettiva, sia primaria che secondaria, sarà compito del professionista accertarne le cause. Può essere il caso ad esempio di reazioni immunitarie ad una patologia oculare che impedisca l'uso di lenti a contatto, una subentrata eccessiva fragilità epiteliale oppure un ridotto spessore corneale. Rientrano in questa categoria tutte le forme di intolleranza alle lac il cui compito discrezionale è a carico dell'oculista o contattologo.

Invece, in presenza d'intolleranza sensoriale, il paziente è il soggetto discriminatore: appartiene a lui la scelta se continuare a portare la lente oppure abbandonare questa strada. Sono questi i casi in cui il paziente, dopo ripetuti tentativi del contattologo, rifiuta la lente per questioni di comfort oppure, nei casi più delicati, per inadeguatezza visiva. Questi ultimi sono i casi un po' più difficili da gestire; sono intolleranze dovute essenzialmente al mancato raggiungimento di un'acuità visiva sufficiente¹⁰⁴ o all'effetto delle aberrazioni ottiche⁹¹. Sarà però sempre compito del paziente valutare la sua soddisfazione visiva.

In queste situazioni il consenso informato riveste un ruolo fondamentale: facile intuire come, nel caso in cui il paziente optasse per soluzioni chirurgiche che poi non vanno a buon fine, la responsabilità ricadrebbe anche su di lui. E' importante quindi far compilare al paziente un questionario o qualsiasi altro documento che possa essere probatorio della volontà del soggetto. Si cita a tal proposito la Cassazione civile¹⁰⁵: "Un modulo di consenso informato, del tutto generico, non è suscettibile di provare il contenuto dell'informazione somministrata al paziente. Conseguenzialmente la giurisprudenza nega che la dichiarazione scritta di essere stato esaurientemente informato (o altra simile) rilasciata dal paziente possa costituire prova dell'esatto adempimento dell'obbligazione informativa che grava sul professionista o che possa anche solo far presumere che l'informazione somministratagli oralmente sia stata esauriente". Continua sempre la Cassazione: "Al contrario, il modulo che riproduca invece il contenuto di una informazione esauriente può essere utilizzato quale mezzo di prova dell'adempimento dell'obbligazione. Pertanto, il valore probatorio del modulo è

condizionato dal contenuto della dichiarazione del paziente che esso documenta: quando questa ha per oggetto i fatti obiettivi rappresentati dalle informazioni offerte al paziente, e non una generica valutazione di quest'ultimo sulla completezza dell'informazione somministratagli, il modulo è idoneo ad offrire piena prova dell'adempimento dell'obbligazione informativa”.

Acquista quindi grande importanza il fatto che il documento probatorio attesti in maniera evidente e non approssimativa che il paziente sia consapevole dell'operato del professionista e che sia a piena conoscenza delle opportunità terapeutiche.

A tal proposito è stati elaborati un questionario per il paziente ed un protocollo per il contattologo, che hanno una duplice finalità:

- standardizzare e semplificare la collaborazione tra professionisti nella gestione del paziente cheratoconico;
- fornire un documento probatorio. (vedi Fig. 19 e Fig. 20)

Fig. 19: Questionario sull'utilizzo lac per il paziente.

QUESTIONARIO SULL'UTILIZZO DELLE LENTI A CONTATTO NEL CHERATOCONO

Nome e Cognome:..... Data.....

Da quanto tempo porta lenti a contatto?

- ☐ da 0 a 10 anni
- ☐ da 10 a 20 anni
- ☐ > 20 anni

Che lenti usa?

- ☐ Morbide
- ☐ Rigide gas permeabili

Quante ore al giorno le usa?

- ☐ > 14 ore
- ☐ tra le 10 e le 14 ore
- ☐ tra le 6 e le 10 ore
- ☐ tra le 2 e le 6 ore
- ☐ < 2 ore

Che giudizio darebbe al comfort della sua lente a contatto?

- ☐ Insufficiente ☐ Sufficiente ☐
- Discreto ☐ Ottimo

Quali di questi sintomi avverte più spesso?

- ☐ Occhio rosso
- ☐ Occhio secco
- ☐ Sensazione importante di corpo estraneo
- ☐ Prurito intenso agli occhi
- ☐ Dolore
- ☐ Visione offuscata
- ☐ Fotofobia
- ☐ Visione insufficiente per le sue esigenze
- ☐ Altro:
- ☐ Nessuno

Questi sintomi sono presenti tutti i giorni della settimana?

- ☐ Sì ☐ No

Da quanto tempo questi sintomi sono diventati importanti?

- ☐ < 1 settimana
- ☐ Da 1 a 4 settimane
- ☐ Da 1 a 3 mesi
- ☐ Da 3 mesi a 1 anno
- ☐ > 1 anno

Per alleviare questi sintomi cosa fa di solito?

- ☐ Tolgo le lenti per una pausa
- ☐ Applico un integratore lacrimale
- ☐ Tollero il problema fino a fine giornata
- ☐ Sospendo l'uso delle lenti
- ☐ Altro:

..

Per risolvere il suo problema le sono state proposte soluzioni?

- ☐ Sì ☐ No

Se sì, quali?

- ☐ Occhiali
- ☐ Altri tipi di lenti a contatto
- ☐ Integratori o sostituti lacimali
- ☐ Interventi chirurgici
- ☐ Altro:

In che modo vorrebbe risolvere il suo problema?

- ☐ Occhiali
- ☐ Lenti a contatto
- ☐ Intervento chirurgico
- ☐ Altro:

FIRMA

Fig. 20: Protocollo d'intolleranza alle lenti a contatto per contattologo.

PROTOCOLLO D'INTOLLERANZA ALLE LENTI A CONTATTO

Paziente:

Data:

LENTE IN USO:

PROBLEMI OTTICI

- | | |
|--|---|
| ☐ Acuità visiva insufficiente | ☐ Compensazione con occhiali non tollerata |
| ☐ Aberrazioni ottiche d'alto ordine | ☐ Altro: |

Segni clinici:

PROBLEMI MECCANICI

- | | |
|--|---|
| ☐ Clearance apicale elevata | ☐ Punteggiature a macchia/lineari |
| ☐ Clearance del bordo ridotta | ☐ Lente morbida asciutta |
| ☐ Clearance del bordo eccessiva | ☐ Depositi sulla lente |
| ☐ Eccessivo movimento della lente | ☐ Ammiccamento scarso o incompleto |
| ☐ Indentazione corneale | ☐ Altro: |

PROBLEMI METABOLICI E D'IDRATAZIONE

- | | |
|---|---|
| ☐ Iperemia limbare | ☐ Punteggiatura apicale |
| ☐ Edema corneale | ☐ Microcisti e vacuoli |
| ☐ Alterazioni del film lacrimale | ☐ Vascolarizzazione corneale |
| ☐ Punteggiatura a ore 3 e 9 | ☐ Idrope |
| ☐ Punteggiatura periferica | ☐ Altro: |

PROBLEMI ALLERGICI, TOSSICI O INFETTIVI

- | | |
|---|--|
| ☐ Iperemia congiuntivale | ☐ Punteggiatura da tossicità alle soluzioni |
| ☐ Follicoli | ☐ Cheratite puntata |
| ☐ Papille | ☐ Altro: |
| ☐ Cheratite | |

PROBLEMI DI SOSTENIBILITA' EPITELIALE

- | | |
|--|--|
| ☐ Cicatrici corneali | ☐ Assottigliamento corneale |
| ☐ Alterazioni endoteliali | ☐ Altro: |
| ☐ Esfoliazione epiteliale | |

Soluzioni:

- | | |
|---|---|
| ☐ Cambio di geometria o tipo di lente; | ☐ Regularizzare o ridurre il porto della lente; |
| ☐ Variazione degli spessori; | ☐ Utilizzo di integratori o sostituti lacrimali; |
| ☐ Variazione raggio della zona ottica e/o delle flange; | ☐ Farmaci ad uso topico o sistemico; |
| ☐ Variazione diametri e ampiezze; | ☐ Gel cicatrizzanti; |
| ☐ Cambio materiale; | ☐ Sospendere il porto delle lenti; |
| ☐ Evitare eccessivo lavoro prossimale o esposizione VDT; | ☐ Altro: |
| ☐ Esercizi per la frequenza d'ammiccamento; | ☐ Intolleranza sensoriale |
| ☐ Manutenzione lac | ☐ Intolleranza tissutale |

IL CONTATTOLOGO

3.4 Il *cross-linking* corneale

La *mission* in presenza di cheratocono può essere considerata duplice: far vedere il paziente ed arrestare l'evoluzione della malattia¹⁰⁶. E' dunque fondamentale prestare attenzione agli aspetti che riguardano la visione ma con uno sguardo rivolto al futuro. Necessaria è infatti una valutazione a lungo termine delle condizioni di salute corneali evitando così una programmazione miope della terapia che potrebbe anticipare ed aggravare le eventuali complicanze.

Nel *five point algorithm* ogni cheratocono che viene valutato come in fase di progressione deve essere preso in considerazione nel terzo *step* per il trattamento di *Corneal Collagen Cross-linking* (CXL), ormai considerato universalmente il miglior metodo di rallentamento della progressione cheratoconica^{107,108,109}. Il 'rinforzo corneale mediante intreccio del collagene'¹¹⁰, prevede l'instillazione di un collirio a base di vitamina B2, o riboflavina, che deve penetrare negli strati intermedi della cornea. Per consentire alla riboflavina di penetrare è necessaria l'asportazione meccanica dell'epitelio corneale dopo l'instillazione di qualche goccia di collirio anestetico locale. Successivamente alla rimozione dell'epitelio corneale e all'applicazione della riboflavina in collirio, la cornea viene sottoposta ad un'irradiazione a basso dosaggio con raggi ultravioletti di tipo A (UVA), della durata di 30 minuti, durante i quali l'applicazione della riboflavina viene ripetuta ogni 5 minuti. Al termine dell'esposizione ai raggi UVA l'occhio viene medicato con colliri o pomate antibiotiche e chiuso o con bende o con l'applicazione di una lente a contatto terapeutica per circa 3-4 giorni. Dagli studi sperimentali effettuati si è potuto constatare che questo

trattamento non produce effetti collaterali a carico di altre strutture oculari (endotelio, cristallino, retina) né porta alla formazione di cicatrici. L'unico effetto collaterale riscontrato è un edema corneale temporaneo che normalmente scompare con la completa riepitelizzazione della cornea¹¹¹. Vi sono però alcune controindicazioni da tenere in considerazione, ad esempio lo spessore corneale: è in corso il dibattito^{112,113,114} sugli eventuali rischi di intervento in cornee sottili (<400µm) nonostante siano documentati numerosi fallimenti endoteliali anche su cornee decisamente più spesse^{115,116,117}. In realtà valori *cutoff* oggettivamente riconosciuti non esistono, ma buona pratica potrebbe essere quella di intervenire asportando l'epitelio in cornee con *thickness point* (TP) maggiore di 450 µm mentre operare per via transepiteliale nei casi di cornee inferiori a 450µm⁷⁴ riducendo inevitabilmente l'effetto della procedura¹¹⁸. Altra controindicazione è la curvatura corneale superiore a 58 D, specialmente se il cono è decentrato¹⁰². Ma già sopra alle 55 D in realtà si sono registrate possibili perdite di visus¹¹⁹. Ad ogni modo per buona parte dei pazienti trattati con CXL, l'acuità visiva rimane invariata o migliora leggermente^{120,121}.

Per ciò che riguarda invece il consenso informato nel CXL, in Italia la Società Oftalmologica Italiana ha già stilato un questionario da sottoporre al paziente, a cui si rimanda nelle note bibliografiche¹¹⁰.

3.5 Cheratectomia fotorefrattiva topo-guidata e anelli intrastromali

I pazienti che non tollerano l'utilizzo di lenti a contatto e che sono in fase di cheratocono in progressione dovrebbero essere presi in considerazione per la cheratectomia fotorefrattiva topo-guidata (T-PRK) associata al CXL. Infatti il *crosslinkaggio* corneale rallenta e in alcuni casi arresta la progressione, ma raramente riesce a risolvere il problema dell'intolleranza alle lenti^{102,120}. Con la T-PRK vi è una regolarizzazione della cornea che a volte può risolvere l'incompatibilità tra disegno della lente e morfologia corneale migliorandone il comfort e aumentando generalmente il numero di ore di utilizzo⁷⁴. I risultati dal punto di vista visivo sono buoni, con una tendenza al miglioramento del visus e alla riduzione del potere refrattivo¹²².

Altra tecnica di gestione dell'intolleranza alle lenti è l'inserzione degli anelli intrastromali (ICRS). Si tratta di segmenti di PMMA disponibili con diversi spessori e design che vengono inseriti chirurgicamente nello stroma corneale: per amplificare l'effetto ne vengono collocati due, uno sopra ed uno sotto, in maniera simmetrica al cono.

L'obiettivo di questa procedura è quello di appiattire e centrare l'apice del cheratocono allo scopo di migliorare l'acuità visiva e ridurre l'astigmatismo. I vantaggi degli ICRS sono legati al fatto che si tratta di una chirurgia poco invasiva e reversibile¹²³. I contro sono le fastidiose aberrazioni che si generano nei pazienti; molto spesso infatti l'anello va ad interferire con la zona ottica, nell'immediata prossimità dell'asse visivo, generando così aberrazioni di alto ordine. Questo è il

motivo principale per la quale questa forma di trattamento è ormai poco praticata¹²⁴.

Anelli intrastromali e T-PRK costituiscono il quarto *step* dell'algoritmo di Shetty, fase che precede l'eventuale scelta di trapianto corneale.

3.6 Chirurgia del cheratocono avanzato

Nella pratica professionale, con il termine 'cheratocono avanzato' ci si riferisce ad una categoria di pazienti che richiede l'intervento chirurgico, indipendentemente dai parametri corneali di riferimento¹⁰². Infatti, i metodi di classificazione precedentemente descritti, per quanto oggettivi, non prendono in considerazione l'impatto della malattia. Non è raro trovare occhi classificati come cheratoconi lievi che sviluppano intolleranza alle lenti a contatto, così come, al contrario, occhi cheratoconici all'ultimo stadio che ben tollerano la lente senza particolari disagi¹²⁵. Anche se la definizione precisa di cheratocono avanzato rimane comunque qualcosa di non definito dalla comunità oftalmica, molti specialisti sono d'accordo nell'affermare che si tratta di una fase evoluta della malattia in cui la correzione degli occhiali diventa insufficiente, il porto continuo di lenti a contatto intollerabile, l'acuità visiva scesa a livelli inaccettabili e le tecniche di gestione della progressione del cheratocono fallimentari¹⁰². L'insieme di queste condizioni sono il motivo per cui il trapianto è considerato l'ultima soluzione.

La cheratoplastica lamellare anteriore (DALK), specialmente quella descemetica (dDALK) e la cheratoplastica perforante (PK), sono le chirurgie più utilizzate nel trattamento del cheratocono⁷⁴. La DALK è un trapianto corneale a spessore ridotto in cui vengono utilizzati solo stroma ed epitelio del donatore, lasciando in sede la membrana di Descemet e l'endotelio¹²⁶. La tecnica più utilizzata è la DALK *big bubble* (dDALK), in cui viene inserita una bolla d'aria per dissezionare il piano tra lo stroma e la membrana di Descemet¹²⁷. Poi la cornea del donatore, dopo lo stripping endoteliale, viene suturata nella cornea del ricevente. Così facendo si evita il rischio di rigetto endoteliale aumentando la probabilità di sopravvivenza del trapianto¹²⁸.

La cheratoplastica perforante invece prevede la sostituzione *in toto* della cornea ed è utilizzata generalmente quando vi sono patologie coinvolgenti tutto lo spessore corneale, quindi raramente nel cheratocono. Viene sezionato il lembo del donatore, endotelio compreso, e lo si sutura nel ricevente che viene operato *open air*, cioè con la cornea asportata. In generale si sta assistendo ad un netto decremento numerico di questa tecnica di trapianto in favore della DALK che ormai ha raggiunto buoni livelli di affidabilità¹²⁹.

La cheratoplastica, sia essa perforante o lamellare, come già visto è spesso l'unica soluzione all'intolleranza all'uso di lenti a contatto¹³⁰. E' un intervento chirurgico che come tutti i trapianti è abbastanza invasivo, può essere rischioso e richiede tempi di recupero anche molto lunghi. Però, secondo diversi studi, solamente un *range* di pazienti cheratoconici che va da un minimo del 12%¹³¹ ad un massimo del 21,6%¹³² necessita del trapianto corneale.

I target visivi nella PK sono molto spesso raggiunti: un'indagine compiuta da Pramanik *et al.*¹³³ ha dimostrato che ad un anno dal trapianto una percentuale di occhi dal 90% al 95% aveva una BCVA $\geq$ 5/10 e dopo 15 anni solamente il 18% era sceso a $\leq$ 1/10. La DALK nella maggioranza dei casi ottiene gli stessi risultati come confermato dallo studio di Tassinari *et al.*¹³⁴, in cui il 98% degli 81 pazienti esaminati raggiungeva un *visus* superiore ai 5/10. Alcuni studi che riportano risultati visivi della DALK inferiori a quelli della PK^{135,136}, giustificano la discrepanza quasi sempre con un'incompleta dissezione stromale. In queste DALK predescemetiche la tendenza è quella di avere performance leggermente inferiori. Infine, dal punto di vista refrattivo, la cornea postoperatoria mostra solitamente una lieve miopia, specialmente nei trapianti lamellari¹³⁷.

3.6.1 Quando eseguire il trapianto corneale

Nonostante le due cheratoplastiche riportino tassi di successo elevati, non mancano situazioni in cui i target visivi prefissati non vengono raggiunti^{138,139,140}. Spesso questi insuccessi sono legati a fattori come la scarsa ottemperanza del paziente alle disposizioni del medico oppure la mancata buona riuscita dell'operazione. Vi sono dunque diverse variabili che intervengono nel risultato finale. Per ridurre al minimo questi insuccessi può essere utile la schematizzazione di alcuni fattori predittivi del trapianto corneale, ovvero delle indicazioni preoperatorie che, in base alla letteratura, possono essere d'aiuto nella scelta di un'eventuale intervento chirurgico. L'obiettivo è quello di snellire e standardizzare le procedure cliniche e al tempo stesso fornire

un documento probatorio . Ovviamente la scelta finale sarà sempre biunivoca, cioè frutto del confronto tra medico e paziente.

Per identificare i fattori di rischio demografico e clinico associati alla necessità di trapianto, il CLEK¹³¹ ha esaminato 1.065 occhi cheratoconici, di cui una parte già sottoposta a PK ed una no (vedi Tabella XI).

Tabella XI: Confronto tra variabili demografiche e cliniche di pazienti idonei e non alla PK, da *Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus*, American Journal Of Ophthalmology, Gordon M. O., 2006.

VARIABILI	NON-PK (N=939)	PK (N=126)
Demografiche:		
Età (anni)	39,4	35,2
Sesso	518 (55%)	76 (60%)
Razza (non Caucasica)	278 (30%)	50 (40%)
Storia familiare di kc	126 (13%)	14 (11%)
Storia di malattie atopiche	534 (57%)	78 (62%)
Oculari:		
BCVA ad alto contrasto (num. di lettere)	48,4	37,1
VA monoculare (num. di lettere)	44,6	26,9
Kmax (D)	50	58,9
Kmin (D)	47,1	55,3
Cicatrici corneali	309 (33%)	96 (76%)
Anello di Fleischer	694 (74%)	108(86%)
Strie di Vogt	461 (49%)	94 (75%)
Staining corneale	244 (26%)	51 (40%)
Prurito agli occhi	465 (51%)	73 (59%)
Traumi oculari	45 (5%)	10 (8%)

Come si evince dalla tabella le variabili più frequentemente legate al trapianto sono:

- cicatrici corneali;

- scarsa acuità visiva;
- scarso comfort con lac;
- giovane età;
- staining corneale;
- strie di Vogt;
- anello di Fleischer;
- forte prurito agli occhi;
- Kmax;
- Kmin.

Lo stesso studio ha poi dimostrato, attraverso il questionario NEI-VFQ-25, che vi sono scarse valutazioni nella *vision-related quality of life* in pazienti che devono essere operati rispetto a quelli che non devono esserlo. Altre ricerche sono state effettuate in materia^{141,142}: i precedenti parametri sono stati tutti confermati e in aggiunta sono stati inseriti lo spessore corneale⁷⁴, il SimK1, il SimK2 e l'astigmatismo corneale²². In associazione al cheratocono vi possono essere anche altre malattie, oculari e non, che costituiscono un fattore aggravante della patologia stessa, come ad esempio la cheratocongiuntivite Vernal (VKC)¹⁴³, le malattie oculari atopiche, la sindrome di Down^{31,32} e la sindrome della palpebra lassa^{2,144}.

Sebbene la pressione intraoculare (IOP) non venga considerata generalmente come un fattore di rischio, vi è una ricerca scientifica che dimostra che nel 70% degli occhi cheratoconici avanzati si assiste ad un aumento pressorio di almeno 5 mm Hg^{145,146}.

Infine l'età rappresenta un ulteriore elemento da prendere in considerazione, non tanto come variabile demografica, quanto

piuttosto come dato statistico: di 126 occhi idonei alla PK, l'età media è 35 anni con rare eccezioni di pazienti *under* 25¹³¹. Il motivo è molto semplice: se il trapianto venisse fatto in giovane età (< 25 anni) si aumenterebbe la probabilità di dover effettuare un'altra cheratoplastica in età più avanzata; in aggiunta, le evidenze scientifiche hanno dimostrato che, a 10 anni dall'operazione, il rischio di sopravvivenza del trapianto si abbassa di circa 4 volte in soggetti già trapiantati rispetto a quelli neofiti¹⁰². Oltretutto, attendere il raggiungimento di età più avanzate spesso si traduce nell'aspettare la completa maturazione e stabilizzazione del cheratocono¹⁴⁷. Una volta stabiliti quali possano essere i parametri oggettivi per l'indicazione al trapianto, risulta ora utile stabilirne dei valori di *cutoff*:

- Acuità visiva $\leq 5/10$ ^{22,102};
- SimK1 ≥ 58 D^{22,131};
- SimK2 ≥ 55 D^{22,131};
- Astigmatismo corneale > 10 D²²;
- Età ≥ 30 anni^{102,131}: tra i 20 e i 30 da valutare¹⁴⁷;
- Spessore corneale (TP) < 350 μm : il TP è oggetto di dibattito in letteratura: alcuni Autori propongono valori *cutoff* di 450 μm ⁷⁴, altri 400 μm ¹³¹, altri ancora 350 μm ¹⁴⁷. Si è voluto scegliere quest'ultimo per diminuire il numero di falsi positivi;
- Differenza tra BCVA e NVA (*Natural Visual Acuity*) ≤ 2 linee di Snellen: è un parametro che arriva dalla pratica clinica¹⁴⁹ e presenta elevata sensibilità;
- Equivalente sferico (SE) > -6 D¹⁴⁷, è un fattore invece con scarsa sensibilità, ma utile per scindere i casi idonei al

trattamento con CXL+T-PRK (< -4 D) da quelli per ICRS (da -4 a -6 D) e da quelli appunto per il trapianto (> -6 D).

I parametri fin qui analizzati rappresentano delle variabili dipendenti, cioè fattori di rischio che solo se associati costituiscono un quadro clinico di idoneità al trapianto.

Viceversa esistono anche alcune variabili indipendenti, cioè indicatori singolarmente di necessità di trapianto corneale. Una di queste è sicuramente l'intolleranza all'uso di lenti a contatto (sia sensoriale che tissutale), già ampiamente trattata e di competenza del contattologo. In questo gruppo rientrano anche i pazienti insoddisfatti della propria visione che, anche se tollerano tissutalmente la lente e raggiungono *visus* superiori ai 5/10, presentano una forma di intolleranza ottica del tutto personale sia con le lenti che con gli occhiali. Richiede l'intervento chirurgico anche senza l'associazione a fattori di rischio. Un'altra è l'idrope corneale recidiva: infatti se non viene risolta in tempi consoni e con trattamenti opportuni porta con sé complicanze che bisogna evitare in pazienti cheratoconici; motivo per la quale può essere considerata quindi variabile indipendente¹⁴⁸. Inoltre, se le cicatrici corneali vengono poi a formarsi nella zona ottica, comportano un calo visivo spesso intollerabile e sono idonee singolarmente all'indicazione per trapianto.

In alcuni cheratoconi si assiste ad una progressiva perdita di sensibilità corneale indotta dalla distruzione delle fibre nervose ad opera dell'avanzamento dell'ectasia¹⁴⁹. Se questa perdita raggiunge livelli di insensibilità superficiale può essere necessario, di comune accordo tra paziente e medico, optare per la cheratoplastica.

Di seguito una proposta di protocollo di trapianto corneale che riassume tutti i parametri visti nel paragrafo (Fig. 21).

Fig. 20: Protocollo di trapianto corneale per l'oculista.

PROTOCOLLO DI TRAPIANTO DEL CHERATOCONO AVANZATO

Paziente: Data

Acuità al foro stenopeico (NVA):/10

FATTORI ASSOCIATI

Migliore acuità visiva (BCVA)	☐ $\leq 5/10$	☐ $> 5/10$
BCVA-NVA (linee di Snellen)	☐ ≤ 2	☐ > 2
Equivalente sferico (SE)	☐ ≤ -6 D	☐ > -6
SimK1	☐ < 58 D	☐ ≥ 58 D
SimK2	☐ < 55 D	☐ ≥ 55 D
Astigmatismo corneale	☐ < 10 D	☐ ≥ 10 D
Spessore corneale	☐ < 350 μ m	☐ ≥ 350 μ m
Età	☐ < 30	☐ ≥ 30
Pressione intraoculare	☐ Stabile	☐ Aumentata di > 5 mm Hg
Staining corneale	☐ Presente	☐ Assente
Anello di Fleischer	☐ Presente	☐ Assente
Forte prurito agli occhi	☐ Presente	☐ Assente
Cheratocongiuntivite Vernal	☐ Presente	☐ Assente
Sindrome della palpebra lassa	☐ Presente	☐ Assente
Sindrome di Down	☐ Presente	☐ Assente
Cicatrici corneali	☐ Presenti	☐ Assenti
Strie di Vogt	☐ Presenti	☐ Assenti
Malattie oculari atopiche	☐ Presenti	☐ Assenti

FATTORI INDIPENDENTI

☐ Intolleranza LAC e occhiali
☐ Idrope corneale recidiva
☐ Cicatrici corneali nella zona ottica
☐ Insensibilità corneale

L'OCULISTA

3.6.2 DALK o PK

Finora non si è mai parlato di quando effettuare un tipo di trapianto e quando un altro. In generale si può affermare che c'è indicazione ad una PK tutte le volte che non si può effettuare una cheratoplastica lamellare, ad esempio in caso di cicatrici coinvolgenti l'intero spessore corneale con endotelio alterato e in alcune ferite corneali perforanti¹²⁶. Facile dunque intuire come un endotelio in buona salute o meno sia fattore discriminante nella scelta del trapianto. In letteratura si è soliti considerare sani endoteli con densità cellulare (CD) di almeno 2.000 cellule/mm² con variazioni non superiori a 300 cellule/mm² nell'altro occhio (vedi Fig. 21).

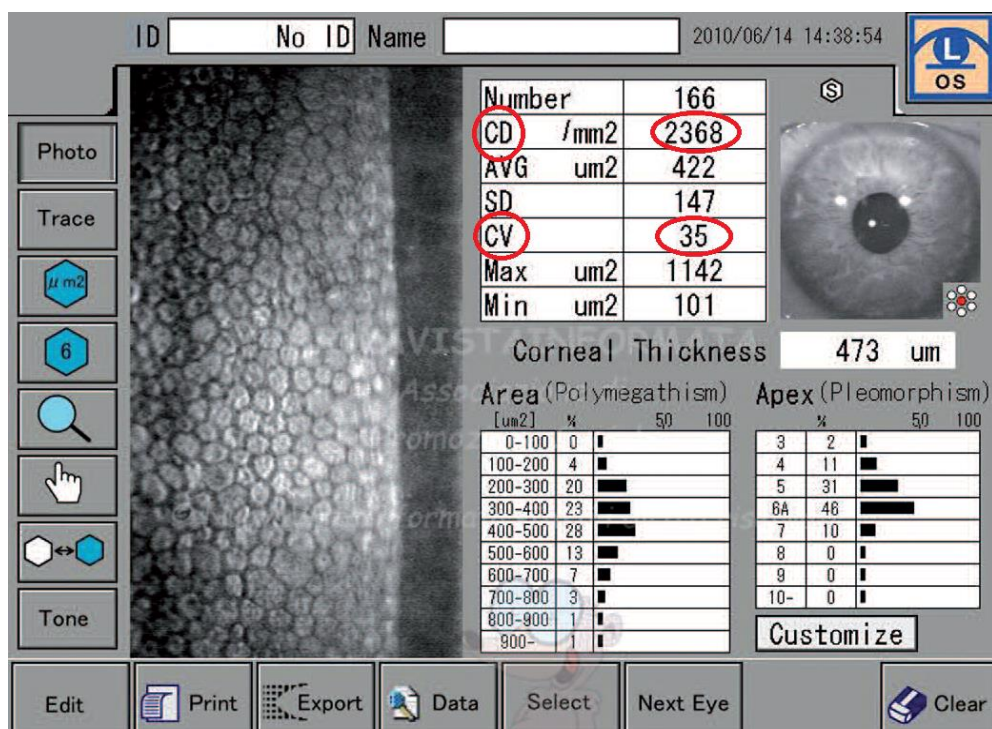


Fig. 22: Immagine di endotelio sano, estratta da www.amedeolucente.it.

Ad ogni modo, anche una densità di almeno 1.200 cellule/mm² può permettere al paziente di essere trapiantato in maniera abbastanza sicura. Mediamente però si assiste ad una perdita di cellule di un *range* di 0-30% per ogni procedura intraoculare¹⁵⁰, motivo per cui un *cutoff* di 1.500 cellule/mm² può rappresentare un buon valore cuscinetto per evitare complicanze nella DALK. Dal punto di vista morfologico invece, sono da escludere nei trapianti lamellari coefficienti di variazione (CV) maggiori del 45% perché in questi casi le cellule esagonali possono considerarsi anormali e dunque rappresentano un elevato fattore di rischio per la formazione di edema postoperatorio¹⁵¹. Infine notevole attenzione bisogna prestare anche alla pachimetria: in letteratura non vi sono studi al riguardo, ma considerando che la DALK richiede una sezione ad una profondità di circa 2/3 dello spessore corneale¹⁵², buona pratica è quella di prendere in considerazione cornee le più spesse possibili, o comunque sopra i 400 µm.

Recentemente la Società Optometrica Italiana ha dettato linee guida sul trattamento di alcuni pazienti¹⁵³, sia per ciò che concerne l'aspetto contattologico sia per la scelta di un'eventuale trapianto. Si evidenzia come l'unico caso che richieda una PK sia quello di cheratocono con evidenza di precedenti idropi associate a cicatrici corneali superficiali e profonde, quando cioè vi è il coinvolgimento degli strati stromali più profondi e della Descemet¹³⁰.

Conclusioni

L'impatto che il cheratocono esercita sulla salute pubblica è sicuramente sproporzionato rispetto alla sua epidemiologia. Come già visto l'età media dei pazienti si attesta attorno ai 39 anni e spesso queste persone hanno esigenze visive molto alte, date dagli impegni che caratterizzano la giovane età. E' importante dunque che i professionisti che si occupano di questa patologia cooperino al fine ultimo di garantire uno stato di salute che permetta standard di vita i più elevati possibile. Accanto a questi nobili motivi, a stimolare la collaborazione tra gli esperti del cheratocono sono anche aspetti economici. Facile intuire come un paziente cheratoconico possa richiedere la mobilitazione della macchina di professionisti per un arco di tempo che spesso va dall'infanzia all'anzianità, comportando costi di gestione anche molto elevati. Uno studio condotto in America nel 2011¹⁵⁴ ha elaborato una valutazione approssimativa della spesa media per l'assistenza e la cura di un paziente affetto da cheratocono attraverso il modello decisionale di Markov, già utilizzato in altri campi medici e non; il risultato è stato un'aspettativa di spesa di \$24.168 all'epoca della diagnosi, con una deviazione standard di \$17.569 e una mediana di \$16.247(vedi Tabella XII).

Tabella XII: Risultati del trattamento del cheratocono con il modello di Markov, da *The Lifetime Economic Burden of Keratoconus: a decision analysis using a Markov model*, American Journal of Ophthalmology, Rebenitsch R., 2011.

	Media	Mediana	Dev. Stand.
Costo totale	\$24168	\$16247	\$17596
Costo del trattamento non chirurgico	\$10224	\$9987	\$2732
Età di decesso (anni)	77	77	0,37
Tempo vissuto con la malattia (anni)	37	37	0,4
Numero di PK nell'occhio meno vedente	1,14	0,48	1,15
Numero di PK nell'occhio meglio vedente	0,43	0	0,9
Costo di trapianto	\$7600	\$7450	\$2350

Ciò che colpisce maggiormente è che nel bilancio di spesa media la voce con maggiore incidenza è quella del trapianto di cornea con i suoi \$7.600 alla quale vanno poi aggiunti eventuali operazioni accessorie post trapianto. Non è dunque la gestione contattologica del paziente a lungo termine che influisce in maniera determinante, quanto piuttosto la scelta di un eventuale trapianto corneale con evidenti oneri a carico del Sistema sanitario nazionale.

E' quindi nell'interesse del paziente, degli specialisti del cheratocono e della società che deve nascere la forte esigenza di protocolli standardizzati che attestino l'idoneità del malato al trattamento alla quale viene sottoposto.

Bibliografia

1. Elenco malattie rare consultabile su www.salute.gov.it.
2. Rabinowitz Y. S., *Keratoconus*, Survey of Ophthalmology, 1998, 42, 297-319.
3. Wagner H., Barr J. T., Zadnik K., *Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: Methods and findings to date*, Contact Lens & Anterior Eye, 2007, 30, 223-232.
4. Consultabile su www.keratoconusacademy.com.
5. Gorskova E. N., Sevost'ianov E., *Epidemiology of keratoconus in the Urals*, 1998, Vestn Oftalmol, 114, 38-40.
6. Jonas J. B., Nangia V., Matin A., Kulkarni M., Bhojwani K., *Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India*, American Journal of Ophthalmology, 2009, 5, 148-760.
7. Kennedy R. H., Bourne W. M., Dyer J. A., *A 48 year clinical and epidemiological study of keratoconus*, American Journal of Ophthalmology, 1986, 73, 101-267.
8. Nielsen K., Hjortdal J., Aagard N. E., Niels E., *Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark*, Acta Ophthalmologica , 2007, 2, 85-890.
9. Hofstetter H. W., *A keratoscopic survey of 13.395 eyes*, American Journal of Ophthalmology, 1959, 36, 3-11.
10. Georgiou T., Funnell C. L., Cassels-Brown A., O'Connor R., *Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients*, Eye, 2004, 83, 18-379.
11. Pearson A. R., Soneji B., Sarvananthan N., Sandford-Smith J. H., *Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus?*, Eye, 2000, 8, 14-625.

12. Fink B. A., Wagner H., Rosenstiel C., Roedigerbs T., Zadnik K.,
Differences in Keratoconus as a Function of Gender (CLEK), *American Journal of Ophthalmology*, 2005, 140, 459–468.
13. Krachmer J. H., Feder R. S., Belin M. W., *Keratoconus and related non inflammatory corneal thinning disorders*, *Survey of Ophthalmology*, 1984, 28, 293-322.
14. Saini J. S., Saroha V., Singh P., Sukhija J. S., Jain A.K., *Keratoconus in Asian eyes at a tertiary eye care facility*, *Clinical & Experimental Exp Ophthalmology*, 2004, 101, 87-97.
15. Gokhale N. S., *Epidemiology of keratoconus*, *Indian Journal of Ophthalmology*, 2013, 61, 382–383.
16. Nishtala K., Pahuja N., Shetty R., *Tear biomarkers for keratoconus*, *Eye and Vision*, 2016, 3-19.
17. McMonnies C. W., *Abnormal rubbing and keratectasia*, *Eye Contact Lens*, 2007, 33, 265-271.
18. Auffarth G. U., Wang L., Völcker H. E., *Keratoconus evaluation using the Orbscan topography system*, *Journal Cataract Refract Surgery*, 2000, 8, 26-222.
19. Prisant O., Renard G., *Superior keratoconus*, *Cornea*, 1997, 4, 16-693.
20. Weed K. H., McGhee C. N., Mac Ewen C. J., *Atypical unilateral superior keratoconus in young males*, *Contact Lens Anterior Eye*, 2005, 9, 28-177.
21. Mannion S., Tromans C., O'Donnell C., *An evaluation of corneal nerve morphology and function in moderate keratoconus*, *Contact Lens Anterior Eye*, 2005, 28, 185-192.
22. Romero-Jiménez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J. S.,
Keratoconus: a review, *Contact Lens & Anterior Eye*, 2010, 33, 157–166.
23. Maharana P. K., Sharma N., Vajpayee R. B., *Acute corneal hydrops in keratoconus*, *Indian Journal of Ophthalmology*, 2013, 61, 461–464.

24. Sawaguchi S., Fukuchi T., Abe H., Kaiya T., Sugar J., Yue B., *Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas*, Archives of Ophthalmology, 1998, 8, 116:162.
25. Weed K. H., MacEwen C. J., Cox A., McGhee C. N., *Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy*, Eye, 2007, 23, 21-614.
26. Kim W. J., , Rabinowitz Y. S., Meisler D. M., Wilson S. E., *Keratocyte apoptosis associated with keratoconus*, 1999, Experimental Eye Research, 69, 475-481.
27. Galvis V., Tello A., Prada A., Rangel C., *Changing trends in keratoconus management*, Cornea, 2016, 35.
28. Erie J. C., Patel S. V., McLaren J. W., Nau C. B., Hodge D., Bourne W. M., *Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study*, American Journal of Ophthalmology, 2002, 134, 689–695.
29. Ponzin D., *Istopatologia del cheratocono*, Cheratocono, Fabriano editori, 2004, capitolo 4, 35-41.
30. Davidson A. E., Hayes S., Hardcastle A. J., Tuft S. J., *The pathogenesis of keratoconus*, Eye, 2014, 28, 189–195.
31. Shapiro B. L., *Down syndrome and associated congenital malformations*, Journal of Neural Transmission, 2003, 67, 207–214.
32. Cullen J. F., Butler H. G., *Down's syndrome and keratoconus*, British Journal of Ophthalmology, 1963, 47, 321–330.
33. Sharif K. W., Casey T. A., Coltart J., *Prevalence of mitral valve prolapse in keratoconus patients*, Journal of the Royal Society of Medicine, 1992, 85, 446-448.
34. Bykhovskaya Y., Margines B., Rabinowitz Y. S., *Genetics in keratoconus: where are we?*, Eye and Vision, 2016, 3-16.

35. Nielsen K., Hjortdal J., Pihlmann M., Corydon T. J., *Update on the keratoconus genetics*, Acta Ophthalmologica, 2013, 13, 91-106.
36. Rabinowitz Y. S., *The genetics of keratoconus*, Ophthalmological Clinic in North America, 2003, 16, 607-620.
37. Liskova P., Hysi P. G., Waseem N., Ebenezer N. D., Bhattacharya S. S., Tuft S. J., *Evidence for keratoconus susceptibility locus on chromosome 14: a genome-wide linkage screen using single-nucleotide polymorphism markers*, Archives of Ophthalmology, 2010, 128, 1191–1195.
38. McMonnies C. W., Boneham G. C., *Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance*, Clinical and Experimental Optometry, 2003, 86, 376-384.
39. Gatinel D., *Eye rubbing: a sine qua non for keratoconus?*, International Journal of Keratoconus and Ectatic Disease, 2016, 1, 6-12.
40. Zadnik K., Barr J. T., *Baseline Findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1998, 39, 2537-2545.
41. Kurna S. A., Altun A., Gencaga T., *Vision Related Quality of Life in Patients with Keratoconus*, Journal of Ophthalmology, 2014.
42. Naderan M., Shoar S., Rezagholizadeh F., *Characteristics and associations of keratoconus patients*, Contact Lens & Anterior Eye, 2015, 38, 199-205.
43. Goebelsa S., Käsmann-Kellner B., Eppig T., Seitz B., *Can retinoscopy keep up in keratoconus diagnosis?*, Contact Lens & Anterior Eye, 2015, 38, 234–239.
44. Saad A., Lteif Y., Azan E., Gatinel D., *Biomechanical properties of keratoconus suspect eyes*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2010, 51, 2912-2916.

45. Toprak I., Yaylalı V., Yildirim C., *A combination of topographic and pachymetric parameters in keratoconus diagnosis*, Contact Lens & Anterior Eye, 2015, 38, 357–362.
46. Amsler M., *The forme fruste of keratoconus*, Wiener Klinische Wochenschrift, 1961, 8, 842-843.
47. Rabinowitz Y. S., Rasheed K., *KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus*, Journal of Cataract & Refractive Surgery, 1999, 10, 1327-1335.
48. Maeda N., Klyce S. D., Smolek M. K., *Automated Keratoconus Screening With Corneal Topography Analysis*, Ophthalmology & Visual Science, 1994, 35.
49. Han-Bor F., Lim K. L., *Corneal elevation indices in normal and keratoconic eyes*, Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2006, 32, 1281–1287.
50. Tomidokoro A., Oshika T., Amano S., Higaki S., *Changes in anterior and posterior corneal curvatures in keratoconus*, American Academy of Ophthalmology, 2000, 107, 1328-1332.
51. Gatinel D., *Indices and screening tests for subclinical keratoconus*, consultabile su www.gatinel.com.
52. Sorbara L., Fonn D., Woods C., Sivak A., Boshart B., *Correction of keratoconus with GP contact lenses*, Centre for Contact Lens Research, Waterloo, 2010.
53. Kanellopoulos A., Asimellis J., *Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases*, Clinical Ophthalmology, 2013, 7, 1539–1548.

54. Choi J. A., Kim M. S., *Progression of keratoconus by longitudinal assessment with corneal topography*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012, 53, 927-935.
55. Lecce G., Papagni A., *Studio epidemiologico sul cheratocono tramite topografo-pachimetro*, Università degli studi di Milano Bicocca.
56. Belin M. W., Duncan J. K., Ambrósio R., Gomes J., *A new tomographic method of staging keratoconus: the ABCD grading system*, International Journal of Keratoconus & Ectatic Corneal Disease, 2015, 4, 55–63.
57. Duncan J. K., Belin M. W., *Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants*, Eye & Vision, 2016, 3.
58. Krachmer J. H., Mannis M. J., Holland E. J., *Cornea*, 3rd edition, 2011.
59. Shirayama-Suzuki M., Amano S., Honda N., *Longitudinal analysis of corneal topography in suspected keratoconus*, British Journal of Ophthalmology, 2009, 93, 815– 819.
60. Li X., Rabinowitz Y. S., Rasheed K., Yang H., *Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients*, Ophthalmology, 2004, 111, 440–446.
61. Choi J. A., Kim M. S., *Progression of keratoconus by longitudinal assessment with corneal topography*, Investigative Ophthalmology Visual Science, 2012, 53, 927-935.
62. Li X., Yang H., Rabinowitz Y. S., *Longitudinal study of keratoconus progression*, Experimental Eye Research, 2007, 85, 502–507.
63. Pinero D., Alio J. L., *Vector analysis of evolutive corneal astigmatic changes in keratoconus*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2011, 52, 4054-4062.
64. Kim H., Joo C. K., *Measure of keratoconus progression using Orbscan II*, Journal of Refractive Surgery, 2008, 24, 600–605.

65. McMahon T. T., Edrington T. B., Szczotka-Flynn L., Olafsson H. E., Schechtman K. B., *CLEK Study Group. Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus*, Cornea, 2006, 25, 296–305.
66. Li X., Yang H., Rabinowitz Y. S., *Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs*, Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2009, 35, 1597–1603.
67. Sahin A., Yildirim N., Basmak H., *Two-year interval changes in Orbscan II topography in eyes with keratoconus*, Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2008, 34, 1295–1299.
68. Alpins N. A., *Astigmatism analysis by the Alpins method*, Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2001, 27, 31–49.
69. Choi J. A., Lee M. A., *Long term outcomes of penetrating keratoplasty in keratoconus: analysis of the factors associated with final visual acuities*, International Journal of Ophthalmology, 2014, 7, 517–521.
70. Sonmez B., Doan M. P., Hamilton D. R., *Identification of scanning slit-beam topographic parameters important in distinguishing normal from keratoconic corneal morphologic features*, American Journal of Ophthalmology, 2007, 143, 401–408.
71. Lim L., Wei R. H., Chan W. K., Tan D. T., *Evaluation of keratoconus in asians: role of Orbscan II and Tomey TMS-2 corneal topography*, American Journal of Ophthalmology, 2007, 143, 390–400.
72. Tanabe T., Tomidokoro A., Samejima T., *Corneal regular and irregular astigmatism assessed by Fourier analysis of videokeratography data in normal and pathologic eyes*, Ophthalmology, 2004, 111, 752–757.
73. Tuft S. J., Moodaley L. C., Gregory W. M., *Prognostic factors for the progression of keratoconus*, Ophthalmology, 1994, 101, 439–447.
74. Shetty R., Kaweri L., Pahuja N., Nagaraja H., Wadia K., Jayadev C., Nuijts R., Arora V., *Current review and a simplified “five -point*

- management algorithm” for keratoconus*, Indian Journal of Ophthalmology, 2015, 63, 46-53.
75. Bilgihan K., Hondur A., Sul S., Ozturk S., *Pregnancy -induced progression of keratoconus*, Cornea, 2011, 30, 991-994.
 76. Georgiou T., Funnell C. L., Cassels-Brown A., O’Conor R., *Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in asians and white patients*, Eye, 2004, 18, 379-383.
 77. Pearson A. R., Soneji B., Sarvananthan N., Sandford-Smith J. H., *Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus?*, Eye, 2000, 14, 625-628.
 78. Stoiber J., Muss W., Ruckhofer J., Grabner G., *Acute keratoconus with perforation in a patient with Down’s syndrome*, British Journal of Ophthalmology, 2003, 87-120.
 79. Vazirani J., Basu S., *Keratoconus: Current perspectives*, Journal of Clinical Ophthalmology, 2013, 7, 2019-2030.
 80. Gheller P., *Criteri applicativi nel caso di pazienti affetti da cheratocono*, ciò che il paziente deve sapere, consultabile su www.associazionecheratocono.it.
 81. Denaeyer G.W., *Contact lens management: four strategies for keratoconus*, Optometric Management, 2010.
 82. Barnett M., Mannis M. J., *Contact lenses in the management of keratoconus*, Cornea , 2011, 30.
 83. Waheeda I., *Keratoconus: diagnosis, contact lens fitting and management*, Optometry today, 2006.
 84. Bennet E. S., Henry V. A., *Clinical manual of contact lens*, 2000, 493-530.
 85. Bennet E. S., Hom M. M., *Manual of gas permeable contact lenses*, 2004, 223-285.

86. Rubinstein M. P., Sud S., *The use of hybrid lenses in the management of the irregular cornea*, Contact Lens and Anterior Eye, 1999, 22, 87-90.
87. Smiddy E. W., Hamburg T. R., Kracher G. P., Stark W. J., *Contact lens or keratoplasty?*, Ophthalmology. 1988, 95, 487-492.
88. Kymes S., Walline J. J., Zadnik K., CLEK, *Quality of life in keratoconus*, American Journal of Ophthalmology, 2004, 38, 527-535.
89. Kymes S., Walline J. J., Zadnik K., *Changes in the quality of life of people with keratoconus*, American Journal of Ophthalmology, 2008, 145, 611-617.
90. Colaka H. N., Kantarci F. A., *Comparison of corneal topographic measurements and high order aberrations in keratoconus and normal eyes*, Contact Lens and Anterior Eye, 2016.
91. Nakagawa T., Maeda N., Kosaki R., Hori Y., Inoue T., *Higher-order aberrations due to the posterior corneal surface in patients with keratoconus*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2009, 50, 2660-2665.
92. Edrington T. B., Gundel R. E., Libassi D. B., *Variables affecting rigid contact lens comfort in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK)*, Optometry & Vision Science, 2004, 81, 182-188.
93. Gheller P., *Manuale pratico di applicazione lenti a contatto*, Corso di laurea in Ottica e Optometria Università di Padova, 2015.
94. French K., Veys J., *L'ammiccamento dell'occhio*, Professional Optometry, 2008, consultabile su www.professionalsoptometry.it.
95. Lupelli L., *Scale di gradazione per immagini delle complicanze indotte dall'uso di lenti a contatto*, Istituto Superiore di Scienze Optometriche , 2002, LAC.

96. Vargellini F., *Le alterazioni e le complicanze più frequenti indotte dall'utilizzo delle lenti a contatto*, consultabile su www.professionalsoptometry.it.
97. Fossetti A., Gheller P., *L'esame clinico del film lacrimale in contattologia*, 2007, Professional Optometry, consultabile su www.webusers.fis.uniroma3.it.
98. Panaser A., Tighe B. J., *Function of lipids – their fate in contact lens wear: an interpretive review*, Contact Lens & Anterior Eye, 2012.
99. Gheller P., *Sostituti lacimali*, Università di Padova, 2013.
100. Barr T. J., Wilson B. S., *Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) Study*, Cornea, 2005, 25, 16-25.
101. Avoni L., Gheller P., *Gestione del cheratocono con tendenza esfoliativa all'apice*, consultabile su www.lucaavoni.com.
102. Parker J. S., Van Dijk K., Melles G. R. J., *Treatment options for advanced keratoconus: a review*, Survey of Ophthalmology, 2015, 60, 459-480.
103. Gheller P., *Cheratocono: quando le lenti a contatto non si sopportano più*, consultabile su www.associazionecheratocono.it.
104. Jackson A., Wolsley C., Briggs L., Frazer D. G., *Acute rigid gas permeable contact lens intolerance*, Contact Lens and Anterior Eye, 2001, 24, 161-167.
105. Cassazione civile, sezione III, 9 dicembre 2010, n. 24853.
106. Avoni L., *Intervento di cross-linking per cheratocono*, 2014, consultabile su www.lucaavoni.com.
107. Sorkin N., Varssano D., *Corneal collagen crosslinking: a systematic review*, Ophthalmologica, 2014, 232, 10-27.

108. Jankov M. R., Jovanovic V., Nikolic L., Lake J. C., Kymionis G., Coskunseven E., *Corneal Collagen Cross-Linking*, Middle East & African Journal of Ophthalmology, 2010, 17, 21–27.
109. Alhayek A., Lu P. R., *Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease*, International Journal of Ophthalmology, 2015, 8, 407-418.
110. Società oftalmologica italiana, *Scheda informativa per l''UVA cross-linking corneale*, 2007, consultabile su www.soiweb.com.
111. Goldich Y., Marcovich A. L., Barkana Y., *Safety of corneal collagen cross-linking with UV-A and riboflavin in progressive keratoconus*, Cornea, 2010, 29, 409-411.
112. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T., *Riboflavin/ultravioleta-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus*, American Journal of Ophthalmology, 2003, 135, 620-627.
113. Wollensak G., Spoerl E., Wilsch M., *Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit*, Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2003, 29, 1786-1790.
114. Bagga B., Pahuja S., Murthy S., *Endothelial failure after collagen cross-linking with riboflavin and UV-A: case report with literature review*, Cornea, 2012, 31, 1197-2000.
115. Gatzoufas Z., Richoz O., Spoerl E., *Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus*, American Journal of Ophthalmology, 2013, 155, 610-611.
116. Gumus K., *Acute idiopathic endothelitis early after corneal cross-linking with riboflavin and UVA*, Cornea, 2014, 33, 630-633.
117. De Bernardo M., Capasso L., Tortori A., *Trans epithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 6 months follow up*, Contact Lens & Anterior Eye, 2014, 37, 438-441.

118. Caporossi A., Mazzotta C., Paradiso A. L., *Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results*, Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2013, 39, 1157-1163.
119. Arora R., Jain P., Goyal J. L., *Comparative analysis of refractive and topographic changes in early and advanced keratoconic eyes undergoing corneal collagen crosslinking*, Cornea, 2013, 32, 1359-1364.
120. Toprak I., Yaylalı V., Yildirim C., *Factors affecting outcomes of corneal collagen crosslinking treatment*, Eye, 2014, 28, 41-46.
121. Kanellopoulos A. J., *Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration UVA radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus*, Journal of Clinical Ophthalmology, 2012, 6, 97-101.
122. Shetty R., Nuijts R. M., Nicholson M., Sargod K., Jayadev C., Veluri H., *Cone location -dependent outcomes after combined topography -guided photorefractive keratectomy and collagen cross -linking*, American Journal of Ophthalmology, 2014.
123. Gharaibeh A. M., Muhsen S. M., AbuKhader I. B., *KeraRing intrastromal corneal ring segments for correction of keratoconus*, Cornea, 2012, 31, 115-120.
124. Kwitko S., Severo N. S., *Intracorneal ring segments for keratoconus*, Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2004, 30, 812-820.
125. Sahebjada S., Fenwick E. K., Xie J., *Impact of keratoconus in the better eye and the worse eye on vision-related quality of life*, Investigative Ophthalmology Visual Science, 2014, 55, 412-416.
126. Avoni L., *Trapianti di cornea: la DALK*, consultabile sul sito www.lucaavoni.com.

127. Anwar M., Teichmann K. D., *Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty*, Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2002, 28, 398-403.
128. Cursiefen Claus, Jun A., *Current treatment options for Fuchs endothelial dystrophy*, 2016, consultabile su www.springer.com.
129. Arnalich-Montiel F., Alió J. L., *Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes?*, Eye & Vision, 2016, 3.
130. Gomes J. A., Tan D., Rapuano C. J., *Global consensus on keratoconus and ectatic diseases*, Cornea 2015, 34, 359–369.
131. Gordon M. O., Steger-May K., Szczotka-Flynn L., Riley C., *Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus (CLEK)*, American Journal of Ophthalmology, 2006, 142, 923–930.
132. Tuft S. J., Moodaley L. C., Gregory W. M., *Prognostic factors for the progression of keratoconus*, Ophthalmology, 1994, 101, 439–447.
133. Pramanik S., Musch D. C., Sutphin J. E., *Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus*, Ophthalmology, 2006, 113, 1633-1638.
134. Fontana L., Parente G., Tassinari G., *Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus*, American Journal of Ophthalmology, 2007, 143, 117-124.
135. Ardjomand N., Hau S., McAlister J. C., *Quality of vision and graft thickness in deep anterior lamellar and penetrating corneal allografts*, American Journal of Ophthalmology, 2007, 143, 228-235.
136. Busin M., Zambianchi L., Arffa R. C., *Microkeratome-assisted lamellar keratoplasty for the surgical treatment of keratoconus*, Ophthalmology, 2005, 112, 987-997.

137. Amayem A. F., Hamdi I. M., Hamdi M. M., *Refractive and visual outcomes of penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty with hydrodissection for treatment of keratoconus*, Cornea, 2013, 32, 2-5.
138. Fukuoka S., Honda N., Ono K., *Extended long-term results of penetrating keratoplasty for keratoconus*, Cornea, 2010, 29, 528-530.
139. Lim L., Pesudovs K., Goggin M., *Late onset postkeratoplasty astigmatism in patients with keratoconus*, British Journal of Ophthalmology, 2004, 88, 371-376.
140. Nirankari V. S., Karesh J., Bastion F., *Recurrence of keratoconus in donor cornea 22 years after successful keratoplasty*, British Journal of Ophthalmology, 1983, 67, 23-28.
141. Sray W. A., Cohen E. J., Rapuano C. J., Laibson P. R., *Factors associated with the need for penetrating keratoplasty in keratoconus*, Cornea, 2002, 21, 784-786.
142. Reeves S. W., Stinnett S., Adelman R. A., Afshari N. A., *Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus*, American Journal of Ophthalmology, 2005, 140, 607-611.
143. Khan M. D., Kundi N., Saeed N., *Incidence of keratoconus in spring catarrh*, British Journal of Ophthalmology, 1988, 72, 41-43.
144. Rahi A., Davies P., Ruben M., *Keratoconus and coexisting atopic disease*, British Journal of Ophthalmology, 1977, 61, 761-764.
145. Erdurmus M., Cohen E. J., Yildiz E. H., *Steroid-induced intraocular pressure elevation or glaucoma after penetrating keratoplasty in patients with keratoconus or Fuchs dystrophy*, Cornea, 2009, 28, 759-764.

146. Huber K. K., Maier A. K., Klamann M. K., *Glaucoma in penetrating keratoplasty: risk factors, management and outcome*, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2013, 251, 105-116.
147. Mazen M. S., *Management modalities for keratoconus*, Cataract & Refractive Surgery, 2012, 40-49.
148. Sharma R., Ttital J. S., Tandon R., *Clinical profile and risk factor for keratoplasty and development of hydrops in north indian patients with keratoconus*, Cornea, 2009, 28, 367-370.
149. Spadea L., Salvatore S., Vingolo E. M., *Corneal sensitivity in keratoconus: a review of the literature*, Scientific World Journal, 2013.
150. Price M., Price F., *Monitoring and maintaining endothelial cell health*, Ophthalmology Management, 2012, 16 , 40-44.
151. Benetz B. A., Yee R., Lass J., *Cornea: fundamentals, diagnosis and management*, Elsevier, 2011.
152. Vishak J., Goins K. M., *Deep anterior lamellar keratoplasty*, Eye Net Magazine, 2007, consultabile su www.aao.org.
153. SOPTI, *Linee guida su cheratocono ed ectasie corneali*, 2015, consultabile su www.sopti.it.
154. Rebenitsch R., Kymes S., Walline J., Gordon M., *The Lifetime Economic Burden of Keratoconus: a decision analysis using a Markov model*, American Journal of Ophthalmology, 2011, 151, 768-773.