



## **Studio delle modificazioni endoteliali post-cheratoplastica in pazienti affetti da cheratocono e pazienti affetti da distrofia endoteliale**

Roberto Ceccuzzi, Marco Raneri, Annita Fiorentino,  
Assunta Vacante, Gabriella Ricciardelli

*Clinica Oculistica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Studio delle modificazioni endoteliali post-cheratoplastica in pazienti affetti da cheratocono e pazienti affetti da distrofia endoteliale***

***Scopo:*** il nostro studio ha lo scopo di confrontare le modificazioni endoteliali post-cheratoplastica tra pazienti affetti da cheratocono e pazienti affetti da distrofia endoteliale.

***Materiali e metodi:*** il nostro studio ha valutato 523 pazienti, di cui 296 affetti da cheratocono e 227 affetti da distrofia endoteliale, sottoposti a cheratoplastica perforante o lamellare. Dopo il trapianto è stata effettuata un'analisi retrospettiva delle cartelle sia di ricovero ospedaliero che di controllo ambulatoriale finalizzata alla valutazione dell'ECD misurata tramite microscopia speculare endoteliale. Nel post-operatorio sono stati realizzati controlli di follow-up a 1 e 12 mesi.

***Risultati:*** i trapianti corneali eseguiti per patologie con minore densità endoteliale (distrofia endoteliale) hanno mostrato maggiore perdita percentuale endoteliale durante il decorso clinico post-operatorio rispetto a quelli eseguiti per patologie con maggiore densità endoteliale (cheratocono).

***Discussione:*** nel nostro studio è evidenziata una perdita media annua di ECD del 27% in pazienti affetti da cheratocono e del 44% in pazienti affetti da distrofia endoteliale. La diversa perdita media di ECD tra i due gruppi di pazienti è dovuta da un lato all'età ed alle comorbidità associate dei pazienti e dall'altro lato dal diverso assetto del letto residuo del ricevente.

### ***Study of endothelial changes that occur after keratoplasty in patients that suffer of keratoconus and patients that suffer of endothelial dystrophy***

***Purpose:*** the purpose of our study is to compare the endothelial changes that occurs after keratoplasty between patients that suffer of keratoconus and patients that suffer of endothelial dystrophy.

***Materials and methods:*** our study evaluated 523 patients, of which 296 suffer of keratoconus and 227 of endothelial dystrophy, undergone to perforating or lamellar keratoplasty. After corneal transplantation a retrospective analysis of the medical folders was performed, that has a purpose to evaluate the ECD measured with endothelial specula microscopy. In the post-surgery phase, follow-up examinations were performed at 1 and 12 months.

***Results:*** corneal transplantations performed for diseases with less endothelial density (endothelial dystrophy) have more endothelial percentage loss during the clinical progress than that performed for diseases with more endothelial density (keratoconus).

*Discussion:* our study shows an ECD average annual loss equal to 27% on patients that suffer of keratoconus, and equal to 44% on patients that suffer of endothelial dystrophy. The different ECD average loss between the two groups is caused by age and associated comorbidity of the patients on the one hand and by the different structure of the residual layer of the receiver on the other hand.

---

## **Introduzione**

Il cheratocono è una distrofia ectasica non flogistica della cornea, bilaterale ma asimmetrica, ad eziologia multifattoriale, caratterizzata da assottigliamento e sfiancamento, lenti ma progressivi, determinanti protrusione ectasica con conseguente astigmatismo irregolare miopico.

Le distrofie corneali sono affezioni non ectasiche ereditarie della cornea, bilaterali e simmetriche (almeno nella maggior parte dei casi, eccettuata la distrofia endoteliale di Fuchs), ad eziologia sconosciuta, caratterizzate da deposizione di varie sostanze nel tessuto corneale, stazionaria o lentamente progressiva, determinante alterazione dell'architettura tessutale con conseguente eventuale riduzione o alterazione del visus. La classificazione, in base all'aspetto biomicroscopico e istopatologico, prevede la loro suddivisione in quattro gruppi:

- epiteliali;
- della membrana di Bowmann;
- stromali;
- della membrana di Descemet-endoteliali.

Tra quest'ultime, una delle più importanti è la distrofia endoteliale di Fuchs, il cui decorso di malattia prevede la successione di tre stadi [1]. Il primo stadio consta di un deterioramento endoteliale progressivo caratterizzato sia da incremento centrifugo delle guttae centrali (Figura 1) che da depositi endoteliali pigmentati conferenti un aspetto a ferro battuto. Un tentativo teleologico di compenso prevede l'ispessimento della Descemet con escrescenze che si proiettano verso la camera anteriore. Sebbene l'attivazione di un meccanismo di compenso, tuttavia la perturbazione omeostatica è irreversibile, per cui la disfunzione endoteliale progressiva determina scompenso endoteliale.

Il secondo stadio prevede la presenza di un edema che è inizialmente stromale centrifugo e successivamente anche epiteliale incipiente.

Il terzo stadio consta di edema epiteliale ingravescente fino al sollevamento epiteliale microbollosa. Da ciò consegue la cheratopatia bollosa caratterizzata da dolore, lacrimazione e fotofobia dovuti alla rottura delle bolle epiteliali in ragione dell'esposizione delle terminazioni nervose denudate. Tale quadro determina riduzione o alterazione del visus con eventuale astigmatismo irregolare. Inoltre, la distrofia endoteliale di Fuchs, in molti casi, è associata ad ipertono endobulbare.

## **Scopo del lavoro**

Il nostro studio ha lo scopo di confrontare le modificazioni endoteliali post-cheratoplastica tra pazienti affetti da cheratocono e pazienti affetti da distrofia endoteliale; dato che queste costituiscono un fattore predittivo della sopravvivenza del lembo innestato.

## Materiali e metodi

Il nostro studio ha valutato 523 pazienti, di cui 296 (56.6%) affetti da cheratocono e 227 (43.4%) affetti da distrofia endoteliale, sottoposti a cheratoplastica perforante o lamellare, presso la Clinica Oculistica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

Nel gruppo dei soggetti affetti da cheratocono l'età mediana è di 36 anni, mentre in quello dei soggetti affetti da distrofia endoteliale è di 72 anni.

Dopo il trapianto è stata effettuata un'analisi retrospettiva delle cartelle sia di ricovero ospedaliero che di controllo ambulatoriale finalizzata alla valutazione dell'ECD misurata tramite microscopia speculare endoteliale con Noncon Specular Microscope CC-7000 Konan.

Nel post-operatorio sono stati realizzati controlli di follow-up a 1 e 12 mesi (Figura 2).

L'analisi delle cellule endoteliali prevede la valutazione di tre parametri:

- Morfologia

Si esaminano:

- i margini delle cellule endoteliali (che appaiono come linee rette scure che intersecandosi formano angoli di 60°) e le loro intersezioni;
- eventuali strutture inter-cellulari (che appaiono come spazi scuri più o meno ampi e numerosi, in caso di guttae) e/o intra-cellulari;
- le caratteristiche della superficie endoteliale posteriore.

- Morfometria

Si esaminano:

- perdita delle cellule endoteliali;
- modifica di alcune caratteristiche delle cellule endoteliali. In primo luogo è possibile osservare alterazioni delle dimensioni (CV, o coefficiente di variazione, espresso in termini di rapporto tra deviazione standard dell'area cellulare media e area cellulare media: un elevato valore di cellule con dimensioni più o meno grandi della norma è detto polimegatismo). In secondo luogo è possibile osservare alterazioni della forma (6A, o esagonalità cellulare, espressa in termini di percentuale di cellule endoteliali con 6 lati: un elevato numero di cellule con più o meno di sei lati è detto polimorfismo). Entrambi i parametri indicano rimaneggiamento endoteliale; secondario a qualsivoglia causa.

- Densitometria

Si esamina la ECD, o Endothelial Cell Density, espressa in termini di numero di cellule endoteliali per mm<sup>2</sup> di superficie endoteliale. Essa è calcolata in aree campione di dimensioni note, risalendo, in base ai risultati ottenuti, alla densità media. Esistono due metodi di analisi. Il primo, detto centro, prende in considerazione un'area di cellule nella quale ciascuna cellula endoteliale deve essere centrata manualmente dall'operatore per calcolare i margini cellulari (Figura 3). Esso calcola diversi parametri (soprattutto CD, CV, 6A) (Figura 4). Il secondo, detto cell screener, prende in considerazione un'area di cellule nella quale ciascuna delle cellule endoteliali è valutata automaticamente dello strumento in base all'ampiezza della linea di confine intercellulare selezionando un modello cellulare simile. Esso calcola solo un parametro (CD) (Figura 5).

## Risultati

I trapianti corneali eseguiti per patologie con minore densità endoteliale (distrofia endoteliale) hanno mostrato maggiore perdita percentuale dell'ECD durante il decorso clinico post-operatorio rispetto a quelli eseguiti per patologie con maggiore densità endoteliale (cheratocono) (Figura 6).

## Discussione

Dopo cheratoplastica, l'ECD del lembo innestato si riduce progressivamente, a prescindere dalla patologia di base, in ragione di diversi fattori tra cui i più importanti sono rappresentati dal traumatismo chirurgico e sia da flogosi che da cicatrizzazione post-chirurgiche.

In Letteratura sono riportate perdite medie annue di ECD da 40% a 60% [2].

Nel nostro studio è evidenziata una perdita media annua di ECD del 27% in pazienti affetti da cheratocono e del 44% in pazienti affetti da distrofia endoteliale. Inoltre, in entrambi i gruppi di pazienti la perdita media complessiva di ECD è risultata maggiore nel 1° anno post-operatorio fino al raggiungimento di un plateau. La diversa perdita media di ECD tra i due gruppi di pazienti è dovuta a due cause:

- età e comorbidità associate [3-4] (Tabella 1);
- diverso assetto del letto residuo del ricevente (Tabella 2).

Dopo cheratoplastica, infatti, il ripristino dell'endotelio avviene per ipertrofia e migrazione delle cellule endoteliali adiacenti residue determinanti alterazioni sia di dimensione (corrispondenti a aumento del CV e, quindi, polimegatismo) che di forma (corrispondenti a riduzione del 6A e, quindi, polimorfismo) [5-6]. Ciò dipende dall'incapacità di divisione mitotica da parte delle cellule endoteliali rimaste a ripopolare le aree endoteliali acellulari. Tale fenomeno di compenso, finalizzato a preservare lo spessore e la trasparenza del mezzo diottrico, è condizionato dall'ECD del letto residuo. Infatti, si realizza con direzione differente a seconda della patologia di base (Tabella 3 e figura 7).

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Diversa perdita media di ECD tra i due gruppi di pazienti dovuta a età e comorbidità associate.**

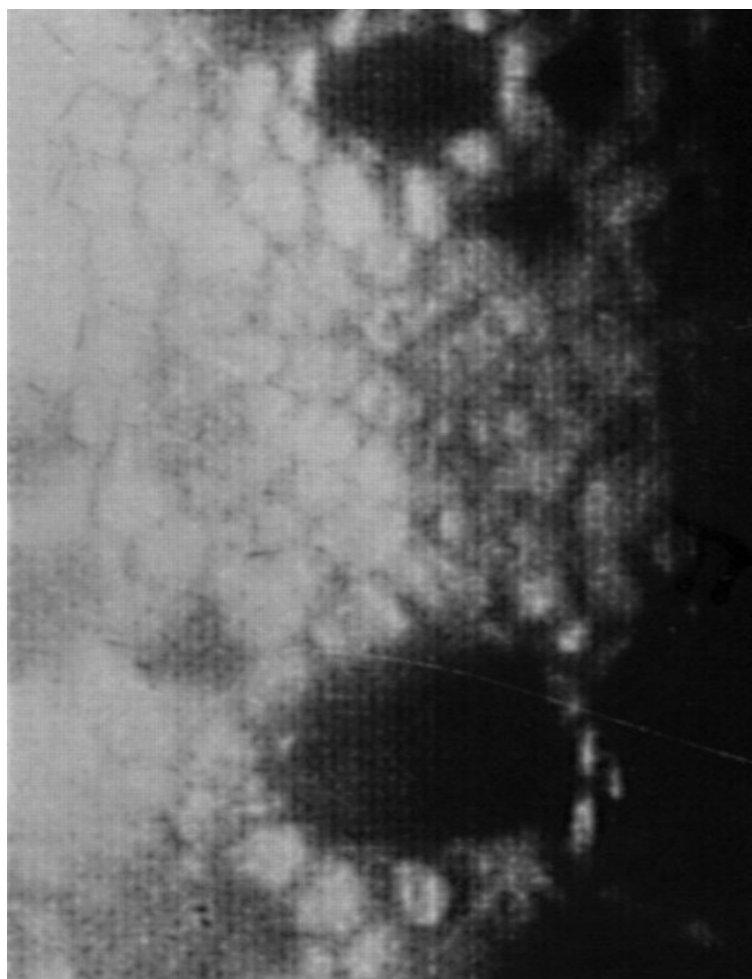
<b>pazienti con cheratocono</b>	<b>pazienti con distrofia endoteliale</b>
più giovani	più anziani
patologie oculari prevalentemente assenti	patologie oculari presenti (cataratta, glaucoma, etc)
patologie sistemiche prevalentemente assenti	patologie sistemiche assenti (diabete mellito, ipertensione arteriosa, etc.)
modificazioni endoteliali prevalentemente assenti	modificazioni endoteliali presenti (polimegatismo e polimorfismo)

**Tabella 2. Diversa perdita media di ECD tra i due gruppi di pazienti dovuta a diverso assetto del letto residuo del ricevente.**

<b>pazienti con cheratocono</b>	<b>pazienti con distrofia endoteliale</b>
endotelio normale ed omogeneo, a maggiore densità cellulare	endotelio anormale e disomogeneo, a minore densità cellulare

**Tabella 3. Migrazione delle cellule endoteliali adiacenti residue con direzione differente a seconda della patologia di base.**

<b>pazienti con cheratocono</b>	<b>pazienti con distrofia endoteliale</b>
dal letto residuo (a maggiore densità cellulare) al lembo innestato (a minore densità cellulare)	dal lembo innestato (a maggiore densità cellulare) al letto residuo (a minore densità cellulare)



**Figura 1. Stadio primo, caratterizzato dalla presenza di guttae endoteliali centrali.**

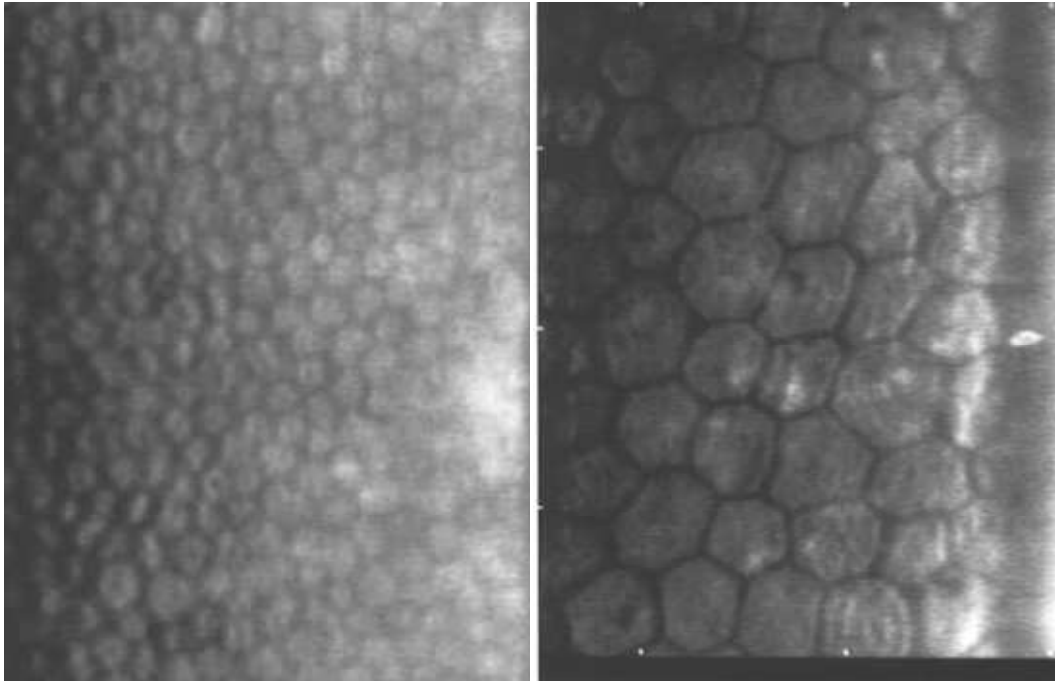


Figura 2. Confronto tra microscopia speculare endoteliale pre- e post- operatoria.

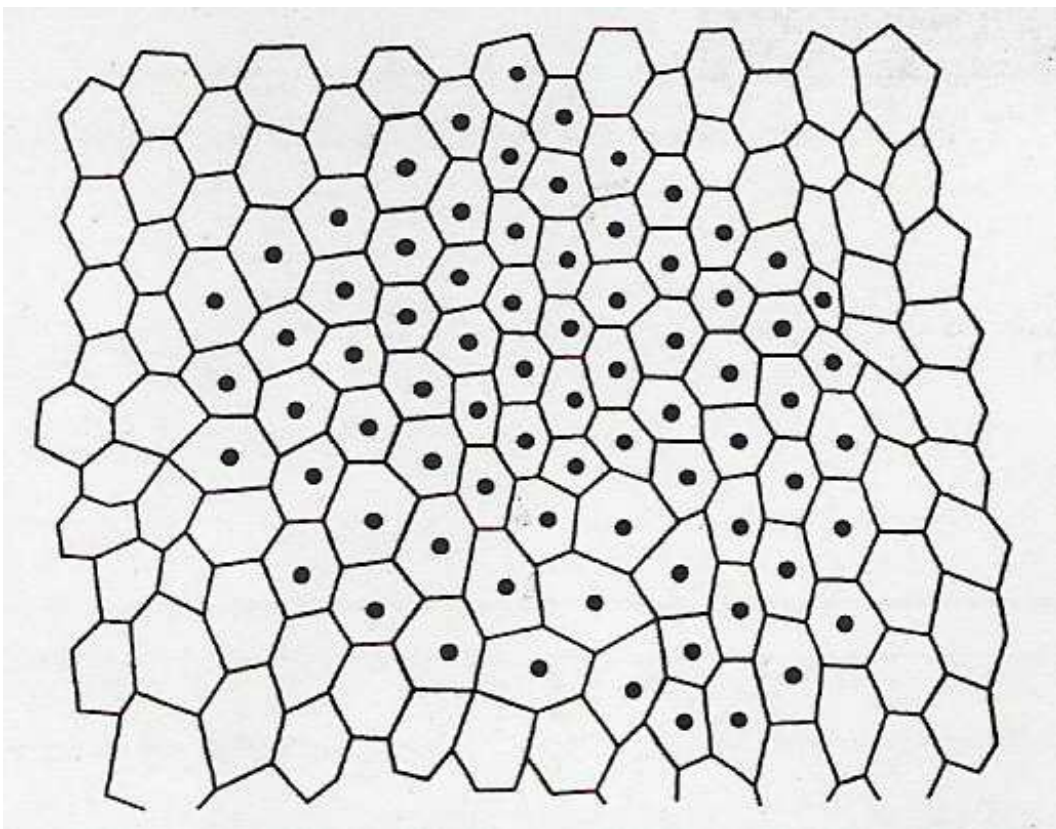


Figura 3. Valutazione della densitometria tramite il metodo di analisi detto centro.

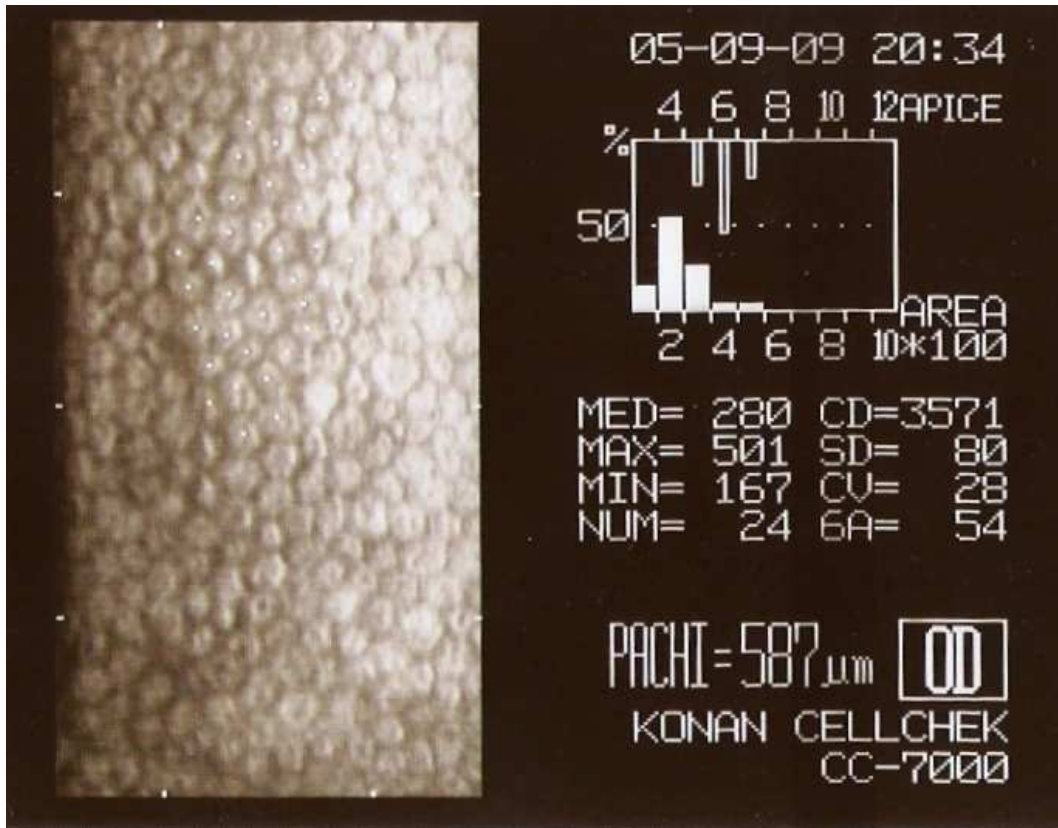


Figura 4. Calcolo di diversi parametri (soprattutto CD, CV e 6A) tramite il metodo di analisi detto centro.

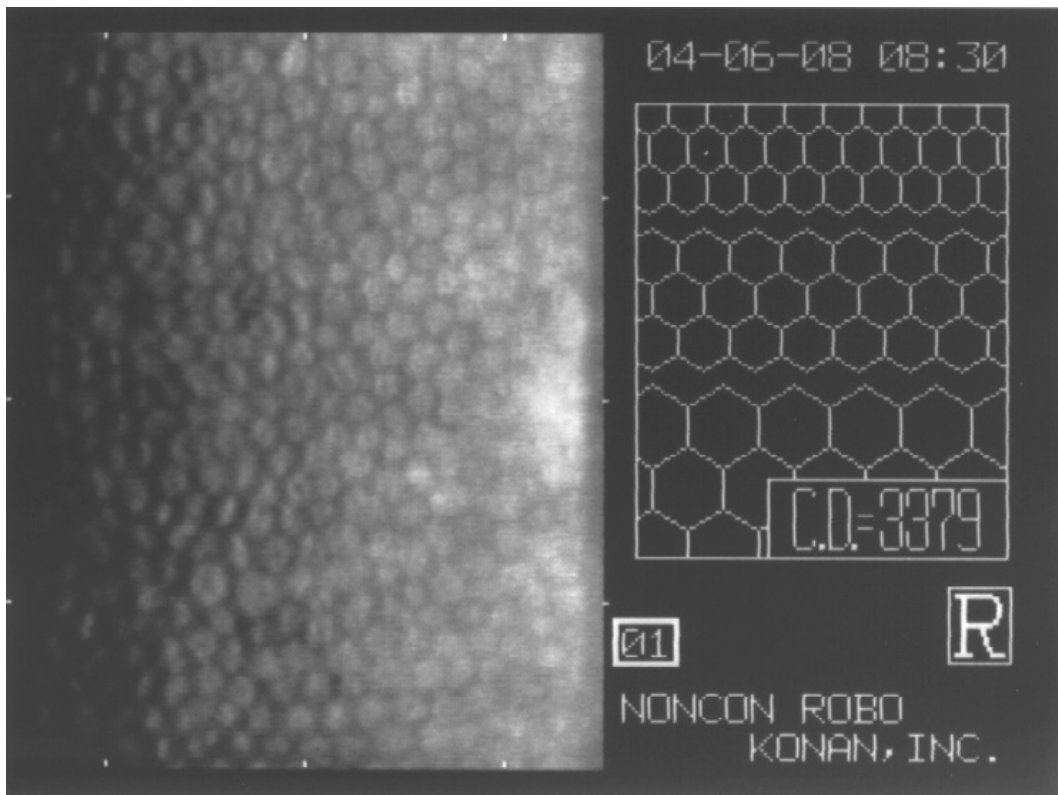


Figura 5. Calcolo di un solo parametro (CD) tramite il metodo di analisi detto cell screener.

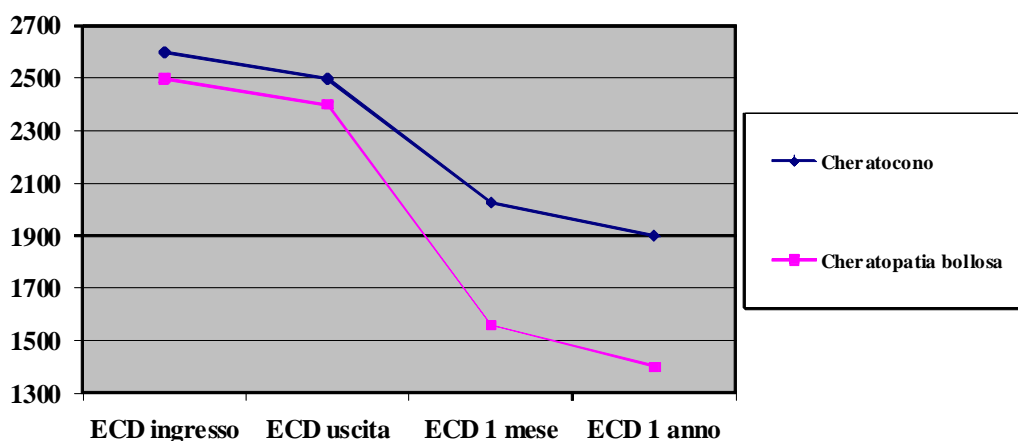


Figura 6. Grafico relativo al diverso andamento della ECD nei due gruppi di pazienti nel pre- e post-operatorio.

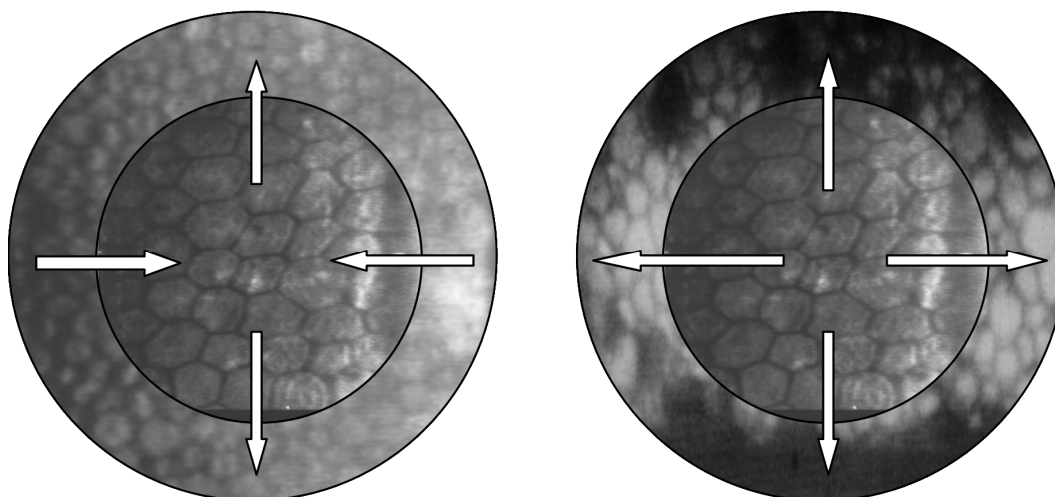


Figura 7. Migrazione delle cellule endoteliali adiacenti residue con direzione differente a seconda della patologia di base.

### Bibliografia

1. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten years period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:16-24.
2. Culbertson WM, Abbot RL, Forster RK. Endothelial cell loss in penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1982;89:600-604.
3. Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF et al. Influence of advanced recipient and donor age on the outcome of corneal transplantation. Australian Corneal Graft Registry. *Br J Ophthalmol* 1997;81:835-839.
4. Redbrake C, Becker J, Salla S et al. The influence of the cause of death and age on human corneal metabolism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3553-3556.
5. Zacks CM, Abbott RL, Fine M. Long-term changes in corneal endothelium after keratoplasty. A follow-up study. *Cornea* 1990;9:92-97.
6. Inoue K, Kimura C, Amano S et al. Corneal endothelial cell changes twenty years after penetrating keratoplasty. *Jp J Ophthalmol* 2002;46:182-192.