

Diagnosi Hi-Tech del cheratocono: il ruolo dell'epitelio corneale

di Amedeo Lucente

Introduzione

Il ruolo dell'epitelio corneale nelle patologie ectasiche è stato per molto tempo trascurato e sottovalutato ai fini diagnostici per le difficoltà che offre all'indagine strumentale. Descritto per la prima volta da Alfred Vogt nel 1921 nel suo "Textbook and Atlas of Slit Lamp Microscopy of the Living Eye", l'epitelio corneale e, in particolare le mappe di spessore, stanno acquisendo crescente importanza nello screening rifrattivo pre-operatorio, oltre che per la determinazione del tono oculare. I nuovi device in commercio permettono indagini accurate corneali e del segmento anteriore, oltrepassando l'imaging di superficie offerta dalla topografia corneale a riflessione.

La microscopia speculare, d'altra parte, ha da tempo permesso di visualizzare l'endotelio corneale, fornendo molti dati sulla sua funzione e struttura.

Marc Amsler (1891-1968) nel suo manoscritto del 1946 "Kératocône classique et kératocône fruste; arguments unitaires" propose una classificazione iniziale del cheratocono in due stadi: una forma manifesta, con i segni clinici evidenti della patologia (deformità all'esame biomicroscopico, Fleisher's ring, Vogt lines, ecc), e una forma precoce, in cui la diagnosi era possibile solo con disco di Placido, anticipando di decenni l'importanza che la topografia corneale avrebbe avuto in questa patologia e, in particolar modo, nelle sue forme iniziali.

A questo secondo gruppo di cheratocono subclinico, come dal titolo del suo lavoro, assegnò il nome di "forme fruste" [1]. Le prime descrizioni del cheratocono si devono all'oftalmologo svizzero Johann Horner (1831-1886), che ne conì il nome (Horn-shaper cornea), e agli inglesi William Bowmann e Joan Nottingham (1854/59) che ne dettero, nei loro manoscritti, una descrizione più ampia e dettagliata[2→4].

Si è osservato da più parti che le diffuse e/o localizzate alterazioni dello spessore dell'epitelio corneale possono

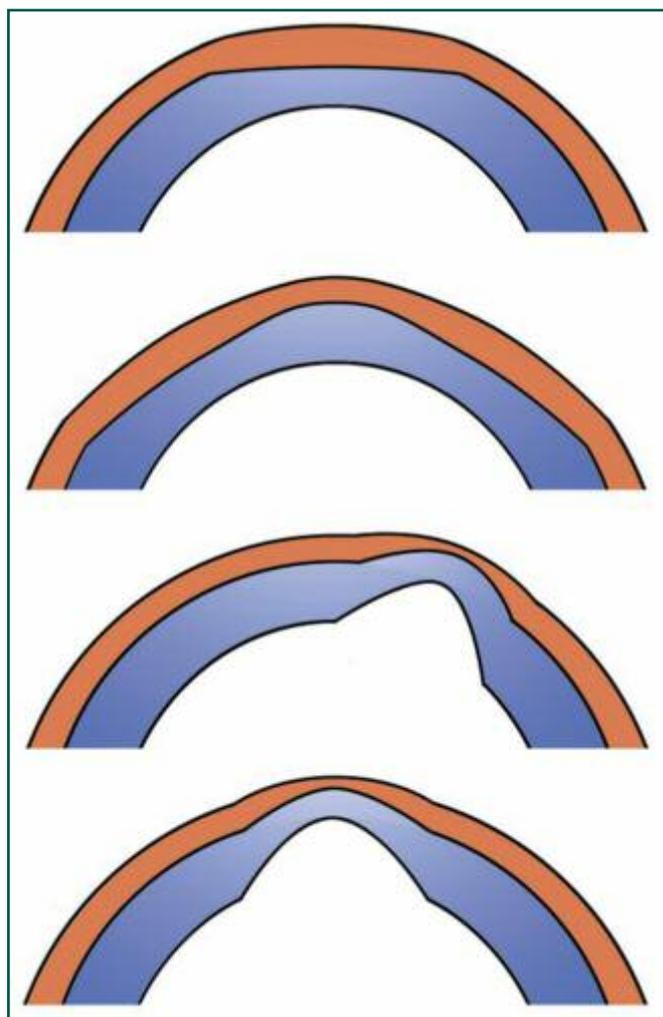


Fig. 1 - Disegno schematico cross-sectional di cornee con rimodellamento epiteliale dopo trattamento miopico (A), trattamento ipermetropico (B), nel cheratocono (C), e dopo ectasia post-trattamento miopico (D). da Aleksandar Stojanovic

incidere in modo significativo sul potere rifrattivo della cornea, mascherando sottostanti disordini dello spessore stromale. La potenziale ed esclusiva plasticità dell'epitelio corneale, studiata con i moderni device, è stata deno-

minata nel 2014 da Reinstein et al. “*Epithelial Remodeling*”[5](Fig. 1).

Gli studi sullo spessore epiteliale corneale, pubblicati in autorevoli riviste, stanno influenzando sempre di più in modo decisivo la diagnostica Hi-Tech del cheratocono e l’imaging dei Printout di stampa dei nostri device. Dai lavori pubblicati le mappe dello spessore epiteliale sembrano offrire, infatti, importanti dati e preziose indicazioni nell’individuare le ectasie precoci corneali, specie il cheratocono, oltre che per una più ampia comprensione del dry eye. La presentazione di mappe in falsi colori degli spessori epiteliali corneali è possibile da qualche tempo con ultrasuoni e, più di recente, con SD-OCT. Partendo dalle considerazioni emerse al *Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Disease*, quest’articolo ha lo scopo di discutere, per quanto è possibile, le rinnovate performance degli strumenti Hi-Tech nella diagnosi precoce e progressione del cheratocono, ponendo l’accento sul ruolo sempre più rilevante che le mappe dello spessore dell’epitelio corneale stanno assumendo in questa patologia.

Brevi note sul cheratocono

Con una forma ellittica, 11-12 mm orizzontalmente e 10-11 mm verticalmente, la cornea ha un’estensione di circa un sesto del globo oculare, ~ 1,3 cm², superficie posteriore più curva dell’anteriore, spessore medio centrale ~ 520 µm che può arrivare ad oltre 670 µm in periferia. L’epitelio corneale è composto, com’è noto, di 5/6 strati di cellule nucleate su una lamina basale, (lamina lucida superficiale e densa profonda, con uno spessore ~ 0.5/1 µm).

Dalla membrana di Bowmann troviamo cellule basali, cellule alate o ad ombrello (1/2 strati) e cellule di superficie (2/3 strati), con microvilli e micropliche rivolte verso il film lacrimale, con uno spessore medio complessivo di 50/90 µm (±10% dell’intera cornea). Tradizionalmente la diagnosi di cheratocono prevede la valutazione dei seguenti parametri:

- *Acuità visiva*
- *Rifrazione*
- *Pachimetria*
- *Cheratometria*
- *Asimmetria di curvatura anteriore/posteriore*
- *Criteri di Amsler-Krumeich*

Come confermato da Krachmer JH et al., il cheratocono è un’ectasia cronica non infiammatoria caratterizzata da un’alterazione del profilo corneale che diventa sempre più ripido, diminuzione/distorsione visiva, assottigliamento progressivo della cornea con eventuali secondarie

opacità nell’area di massima curvatura e minimo spessore, frequenti nelle fasi tardive [6,7].

La diminuzione dello spessore è localizzata più spesso nel quadrante infero-temporale, ma non è raro trovare interessati altri settori, come descritto più recentemente da Weed KH et al. [8].

Le prime manifestazioni ectasiche avvengono di solito nella pubertà e progrediscono fino alla quarta decade di vita; esistono tuttavia cheratoconi ad insorgenza tardiva, quasi sempre meno veloci nella loro evoluzione e/o stabili nel tempo. L’incidenza annuale del cheratocono (eventi/tempo) è 2/100.000, la prevalenza (eventi/popolazione) è 54,5/100.000, con differenze anche significative tra le varie aree geografiche[9].

Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases

Il *Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases*, pubblicato nel marzo 2015, è stato un grande progetto per ottenere il parere di oftalmologi esperti di tutto il mondo riguardo la definizione, la conoscenza, la diagnosi e il trattamento del cheratocono e delle altre ectasie corneali[10].

Trentasei esperti con alcuni coordinatori di quattro delle principali Società Scientifiche sulla Cornea, *Asia Cornea Society (Asia)*, *Corneal Society (USA and International)*, *EuroCornea (Europa)*, *PanCorneal (America Latina, USA, Canada)*, hanno contribuito a redigere le linee guida utilizzando il metodo Delphy; per l’Italia ha partecipato Aldo Caporossi (Tab. 1).

TAB. 1 - Global Consensus of Keratoconus and Ectatic Disease” (April 2015)

4 Supranational Corneal Societies:

- Asia Cornea Society (Asia)
- Cornea Society (USA and international)
- EuCornea (Europe)
- PanCornea (Latin America, United States, Canada)
- Each Society: 9 experts
- Total: 36 participants - plus coordinators

Ectatic Corneal Disease

- Keratoconus
- Pellucid marginal degeneration PMD
- Keratoglobus
- Post-refractive disorders (Ambrósio et al, 2014)

Not be classified as ectatic diseases but rather as thinning disorders

- Terrien’s marginal degeneration
- Dellen
- Inflammatory melts

Classificazione del Cheratocono
The Amsler-Krumeich classification¹ includes the following stages:

	Refrazione Stato di rifrazione cornea	Refrazione Stato refra di 0 radii	Lesioni	Pachimetria Spessore cornea (µm)	Cornea
Stage I	Deformazione del meridiano più curvo ad un difetto di < 5.00 D	< 48.00 D	Absenza di lesioni	normale	RMS e COMA-LPO tra 0.25 e 1.25µm
Stage II	Tra 5.00 e 6.00 D	< 52.00 D	Absenza di lesioni	>450 µm	RMS e COMA-LPO tra 1.25 e 1.75µm
Stage III	Tra 6.00 e 10.00 D	>52.00 D	Absenza di lesioni	tra 350 e 400 µm	RMS e COMA-LPO tra 1.5 e 2.5µm
Stage IV	Refrazione non più misurabile	> 55.00 D	Presenza di lesioni	Minimo 200 µm	RMS e COMA-LPO >2.5µm

1) Hill Jorgo, Contact-Angle Order Aberrations: A Method to Grade Keratoconus. J Refract Surg, Vol. 22, No. 6, June 2006 - in corso di stampa presso dell'editore Wolters Kluwer

Fig. 2 - Classificazione di Amsler-Krumeich

Tra le tante questioni affrontate dal board degli esperti, ha costituito argomento di importante dibattito definire e identificare i metodi per la progressione del cheratocono e delle altre ectasie. Gli esperti si sono trovati d'accordo nel ritenere che la diagnosi di cheratocono non possa prescindere dalla presenza di un'abnorme ectasia posteriore e da un'anomala distribuzione della pachimetria con assottigliamento non infiammatorio della cornea. I valori numerici da ritenere patologici dipendono dai device utilizzati e, per la valutazione dell'elevazione, dalla superficie di riferimento impostata[10]. Il cheratocono, la degenerazione marginale pellucida, il cheratoglobulo e le ectasie post-rifrattive sono stati classificati insieme come "ectatic diseases"; la degenerazione marginale di Terrien, le dellen, e le alterazioni corneali secondarie a processi infiammatori (melts) sono stati considerati come "thinning disorder".

Il gruppo di esperti ha inoltre precisato che il cheratoglobulo e il cheratocono sono due entità cliniche distinte e che il cheratocono e degenerazione marginale pellucida sono differenti presentazioni cliniche della stessa patologia; è stato anche rilevato che trovare cheratoconi unilaterali è praticamente impossibile. Assottigliamenti e pattern topografici differenti permettono di distinguere tra loro il cheratocono, la degenerazione marginale pellucida e il cheratoglobulo come la pachimetria di tutta la cornea (full corneal thickness map), l'esame alla lampada a fessura, e le mappe topografiche/tomografiche di curvatura corneali anteriore e posteriore.

La pachimetria centrale è un indicatore debole, non decisivo per una corretta diagnosi di ectasia, riconosciuta la possibilità di trovare cheratoconi anche con spessori corneali centrali normali. Il panel di esperti ha inoltre indicato i criteri e i test da eseguire per una diagnosi precoce di ectasia. La tomografia è universalmente ritenuta come esame cardine per una corretta e precoce

diagnosi, effettuabile con Scheimpflug Cameras o con SD-OCT.

Le anomalie di curvatura posteriore devono comunque essere sempre presenti nella diagnosi precoce del cheratocono. Dopo molte discussioni si è infine convenuto che le attuali classificazioni del cheratocono non sono clinicamente adeguate; la storica classificazione di Amsler-Krumeich è da ritenersi superata, alla luce delle nuove informazioni offerte dai moderni device (Fig. 2). Per quanto riguarda l'aspetto fisiopatologico al momento non esistono spiegazioni esaurienti; si ritiene tuttavia che l'insieme di fattori ambientali, biomeccanici, genetici e dei disordini biochimici sia alla base della patologia ectasica[10].

Criteri di progressione del cheratocono

La problematica della progressione dell'ectasia e della diagnosi precoce sono temi ancora non chiari e universalmente intesi. Il panel degli esperti del Global Consensus, dopo attenta valutazione e compilazione dei questionari, parte integrante del *metodo Delphy*, si è trovato d'accordo che esiste progressione se presenti almeno due dei parametri sotto elencati, dove la sensibilità dei device utilizzati dimostri una variazione oltre il range di normalità (Normal Noise):

1. *Steepening della superficie anteriore della cornea*
2. *Steepening della superficie posteriore della cornea*
3. *Assottigliamento e/o incremento dello spessore corneale dal punto più sottile alla periferia*

Anche se il visus corretto/non corretto spesso può avere una diminuzione già nelle fasi precoci, non costituisce tuttavia parametro necessario e sufficiente per documentare e confermare una progressione, in considerazione della sua frequente variabilità.

Tutti i dati strumentali riscontrabili con i moderni device, pur ragguardevoli, sono ancora non abbastanza sensibili nel definire pienamente ogni aspetto e/o variazione della progressione. I dati raccolti ed elaborati, d'altra parte, sono dipendenti dalla tecnologia utilizzata, in continuo sviluppo; nel follow-up risultano tuttavia più attendibili i dati numerici ricavati dalle stesse piattaforme strumentali Hi-Tech. E' raccomandato, infine, che gli esami sequenziali di controllo siano tanto più ravvicinati quanto più giovani sono soggetti in esame [10].

I metodi descritti in letteratura per individuare e documentare la progressione del cheratocono sono stati numerosi. [11→13] Molti recenti sistemi topografici utilizzano indici cheratometrici complessi immessi nei loro software (Tab. 2).

Tra gli indici più diffusi è utile ricordare:

Tabella 2**Univariate quantitative detection systems**

Simulated keratometry (SIMK)
Surface asymmetry index (SAI)
Surface Regularity index (SRI)
Central Keratometry (K Central)
Inferior-Superior Value (I-S)
Average corneal power (ACP)
Topographic irregularity (IT)
Skew of steepest radial axis (SRAX)
Corneal uniformity index (CU)
Irregular astigmatism index (IAI)
Calossi-Foggi Top-Bottom Index
Apex curvature (AK)
Asphericity coefficient (Q)
Effective refractive power (EffRP)
Corneal Irregularity Measurement (CIM)
Analyzed area (AA)
Mean Toric Keratometry (MTK)
Centre Surround Index (CSI)
Different Sector Index (DSI)
Opposite industry Index (OSI)
Orbscan surface irregularity

Multivariate quantitative detection systems

KISA% (calculated from four indices: Central K, SIMK, I-S and SRAX)
Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display III (BAD III)
Keratoconus severity index (KSI) Smolek-Klyce method
Keratoconus Index (KCI) Klyce-Maeda method
Keratoconus prediction index (KPI)
PathFinder Corneal Analysis
Rabinowitz and McDonell Index

- Il *Kmax* (*maximum anterior sagittal curvature*) è un parametro molto utilizzato sia come indice di progressione che per monitorare l'efficacia del Cross-linking[14]. Come descrivono Epstein et al. rappresenta un'area limitata della curvatura corneale nel punto più ripido, poco capace di intercettare, tuttavia, in modo completo ogni ectasia, non tenendo conto della superficie posteriore.

Inoltre non è sufficiente nelle progressioni che possono intervenire anche senza aumento del *Kmax* o, addirittura, con una riduzione dei suoi valori assoluti[15].

- Gli *indici topometrici ISV Index of Surface Variance e IHD Index of Height Decentration* del Pentacam sono indicatori importanti, molto sensibili e specifici della superficie anteriore della cornea per la progressione del cheratocono, come si evidenzia nel lavoro di Kanellou et al. [16]. Altri autori hanno individuato, in

seguito, come indici più o meno sensibili, l'acuità visiva, la rifrazione o lo spessore corneale centrale: tutti si sono dimostrati non pienamente affidabili, non correlati al grado di evoluzione dell'ectasia [17→21]. Altri parametri, come riportato nelle tabelle 1 e 2, sono stati studiati e discussi: descriverli tutti sarebbe lungo ed esula dal compito di quest'articolo.

Le variazioni delle mappe di curvatura posteriori, le variazioni della migliore acuità visiva corretta, l'assottigliamento dell'apice corneale e l'aumento dell'asimmetria della superficie anteriore restano, in definitiva, parametri tutti molto efficaci, insufficienti se presi singolarmente.

Dalla letteratura esistente nessuno di questi parametri è stato, infatti, individuato come valido per seguire e segnalare in modo esaustivo la progressione del cheratocono, specie nelle fasi precoci, essendo spesso limitati alla superficie anteriore della cornea e/o ad una sua parte, aree topografiche di frequente non interessate nelle fasi iniziali dell'ectasia. La loro affidabilità è, d'altra parte, limitata o per l'estrema variabilità, come nel caso dell'acuità visiva, oppure perché non sempre validi dopo procedimenti chirurgici, come nel caso della pachimetria[17→21].

Semeiotica strumentale avanzata

Gomes JA et al., autori che hanno contribuito con altri a redigere il *Global consensus on keratoconus and ectatic disease*, sono convenuti nella necessità di indicare nuovi parametri di certezza per stabilire la progressione del cheratocono. Si è ormai chiaramente evidenziato che le più precoci variazioni di curvatura e di spessore avvengono prima a carico della superficie posteriore; la topografia a riflessione, quindi, non è idonea nelle fasi iniziali[10].

Altro interessante dato è che alterazioni e variazioni in diminuzione dello spessore corneale, oltre ad avvenire di frequente in zona non ottica, possono verificarsi precocemente prima che aumenti la curvatura alle mappe topometriche anteriori e posteriori.

Si comprende bene come l'utilizzo di tomografi sia perciò necessario, rispetto ai più semplici topografi a riflessione, nell'ottenere mappe pachimetriche full thickness e mappe pachimetriche epiteliali differenziali, novità semeiologica strumentale con crescente importanza, in precedenza citata, di cui parleremo in seguito.

L'utilizzo di software sempre più ricercati aiuta in modo decisivo ad avere dati attendibili, confrontabili con data base di riferimento, presupposto ormai indispensabile per diagnosi grafiche immediate, iconograficamente avvincenti, certe, spartiacque tra esami normali, borderline e patologici. Lo sviluppo dei tomografi nell'indagine

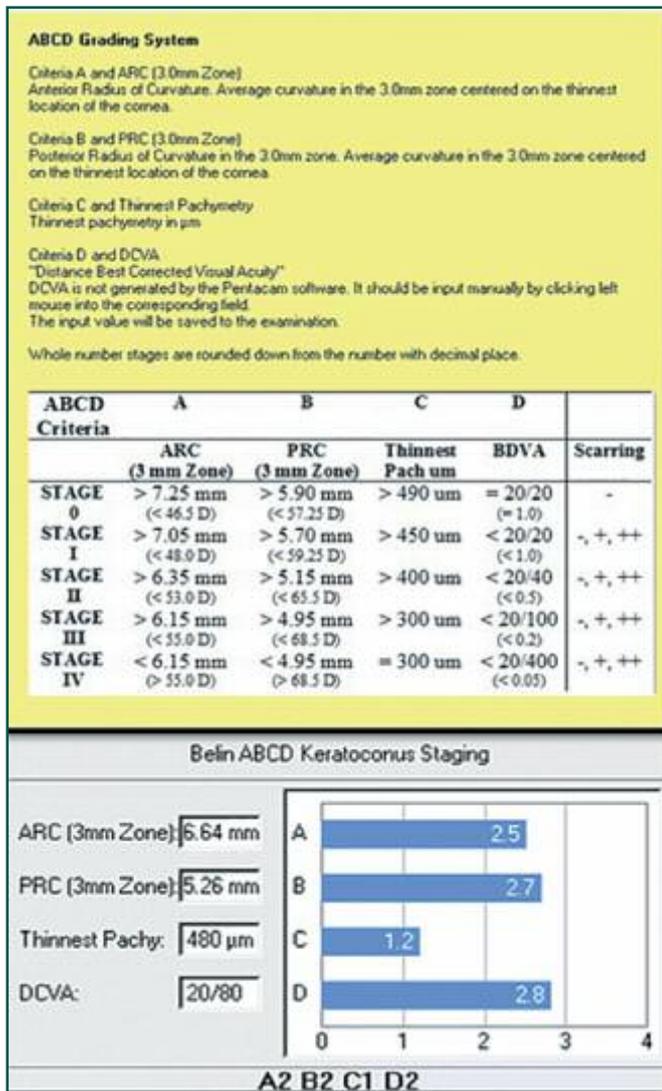


Fig. 3 - ABCD Grading System secondo M.W. Berlin

del segmento anteriore è andato avanti, infatti, di pari passo a nuovi programmi e innovativi algoritmi per migliorare la sensibilità diagnostica e avere migliori informazioni, utili nello screening della chirurgia refrattiva, essenziali per riconoscere le forme iniziali di cheratocono[22,23].

Il Berlin-Ambrosio Ectasia Display BAD III, implementato sul Pentacam (OCULUS GmbH, Wetzlar, Germany), utilizza dati corneali ricavati contemporaneamente dall'analisi della superficie anteriore, posteriore, dalla pachimetria e dal visus corretto.

Quest'algoritmo particolarmente efficiente per intercettare le cornee inizialmente ectasiche, utilizza una sfera di riferimento best-fit-sphere (BSF) modificata al fine di esaltare le minime elevazioni rispetto al profilo corneale periferico, denominata "Enhanced Reference Surface", ERF [24→27] (Fig. 3).

Rispetto ad una zona di 8 mm, ampiezza standard per BSF, la nuova superficie di riferimento ERF esclude un'area di 3/4mm di diametro centrata sul punto più

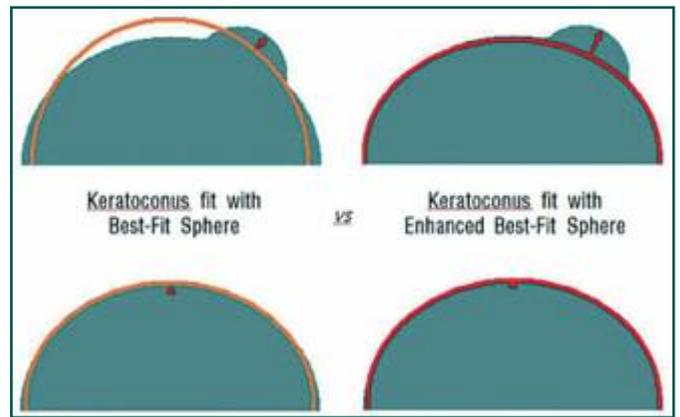


Fig. 4 - Best-Fit Sphere e Enhanced Best-Fit Surface

sottile della cornea. Il BAD III, rinnovato e rivisto, è stato brevettato, immesso sul Pentacam e pubblicato nel 2015 da Belin MW, Duncan JK, Ambrósio Jr R e Gomes JAP. Il suo utilizzo ha permesso una nuova classificazione del cheratocono denominata *ABCD Grading System* [28,29] (Fig. 4). Le lettere ABCD indicano rispettivamente:

A= Anterior Surface, B= Back Surface, C= Corneal Thickness, D= Distance visual acuity.

Questa classificazione, con l'analisi di 672 occhi di 336 pazienti e considerando la superficie posteriore della cornea esclusa da AmslerKrumeich, promette una più efficace e valida stadiazione del cheratocono (software versione 6.08r16 del Pentacam).

I parametri presi comunemente in considerazione si limitano, infatti, come sopra accennato, al Kmax della superficie anteriore e alla pachimetria dell'apice della cornea, non soddisfacenti per individuare ogni forma di patologia ectasica.

In alcuni cheratoconi iniziali con visus naturale ancora ottimale si può verificare progressione con poche o minime variazioni dell'apice corneale, senza aumenti significativi di curvatura posteriore o contestuali aumenti di curvatura della superficie anteriore, come in parte già riferito.

Mappe di spessore dell'epitelio corneale

Lo studio dello spessore dell'epitelio corneale ai fini refrattivi è stato studiato sin dagli anni Novanta, inizialmente legato all'imaging con ultrasuoni ad alta frequenza e alla microscopia confocale[31].

L'estensione dell'imaging con SD-OCT al segmento anteriore, AS-OCT, ha permesso, con alta velocità di scansione ed elevata risoluzione d'imaging 3D in vivo d'indagare anche l'epitelio corneale, da limbus a limbus e, attraverso elaborazioni del software, estrarre mappe

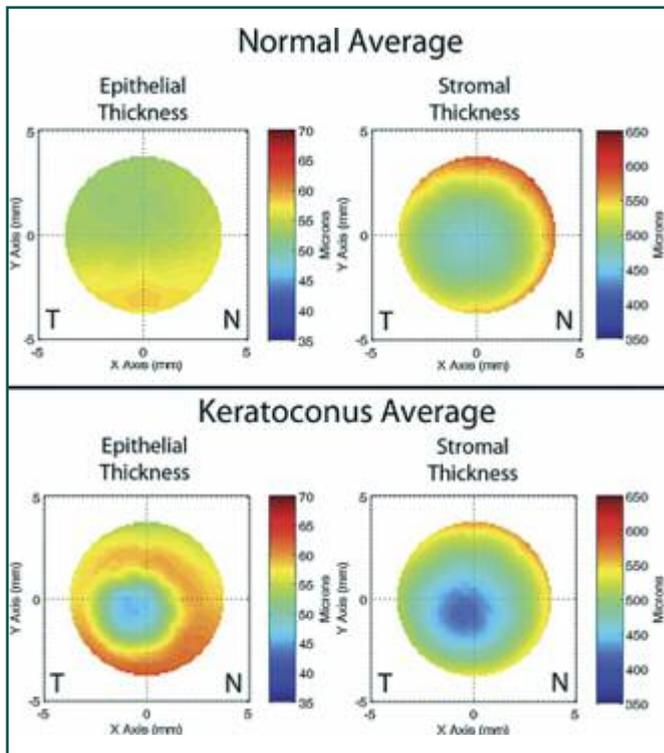


Fig. 5 - Mappe di spessore epiteliale (Epithelial Thickness) e corneale (Stromal Thickness) eseguite con OCT RTVue (Optovue) in occhi normali e con cheratocono (6mm). da A. Kanellopoulos

differenziali di spessore epiteliale.

Kanellopoulos AJ et al. hanno studiato la distribuzione delle mappe di spessore dell'epitelio corneale in 373 soggetti normali. Lo spessore medio è risultato $53.28 \pm 3.34 \mu\text{m}$ (range 45-60 μm), con variazioni di $1.78 \pm 0.78 \mu\text{m}$ [20].

Simon et al., inoltre, hanno da tempo quantificato in 1.03D mediamente il massimo potere rifrattivo dell'epitelio corneale nella zona ottica rispetto alla cornea disepitelizzata [31].

In modo caratteristico lo spessore epiteliale è topograficamente più spesso nella metà inferiore della cornea, con una positiva correlazione tra età e aumento dell'anormalità pachimetrica. Negli occhi vergini è normalmente più sottile al centro e gradualmente si incrementa di spessore in periferia con un potere complessivo rifrattivo negativo (Fig. 5).

Gli studi di Kanellopoulos AJ et al. sono stati eseguiti con HF-UBM Artemis system che mostra come l'epitelio provveda a coprire e compensare, ispessendosi o assottigliandosi, le eventuali anomalie presenti negli strati dello stroma. Nel cheratocono, in modo specifico, alle zone stromali più curve come l'apice dell'ectasia (*steeper*) corrispondono aree di spessore epiteliali inferiori, e ad aree di superficie corneale meno ripide (*flatter*), zone con spessore epiteliale maggiore [32→41]. Questi risultati sono stati confermati e migliorati con AS-OCT (Fig. 6, Fig. 7).

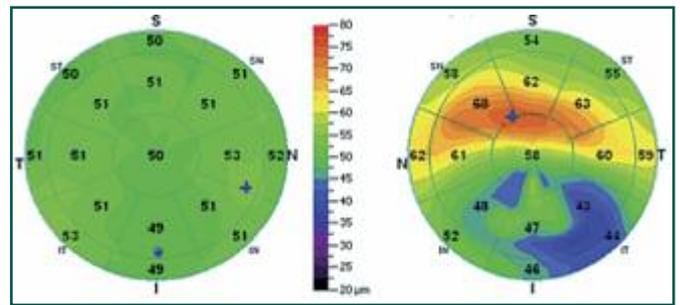


Fig. 6 - Mappe di spessore epiteliale ottenute con SD-OCT in cornea normale a sinistra e con cheratocono a destra. da A. Kanellopoulos

Questi ricercatori hanno dimostrato inoltre che l'incremento dello spessore epiteliale è in media superiore nei cheratoconi dei soggetti più giovani, esprimendo l'opinione che i segni d'ipertrofia compensatoria dell'epitelio corneale possano essere un efficace marker nelle fasi iniziali delle ectasie da cheratocono, presenti prima di altri indici topografici di superficie evidenziabili con disco di Placido, Scheimpflug Cameras o SD-OCT. Queste conclusioni sono avvalorate dalla dimostrazione che gli indici di asimmetria dell'epitelio corneale e le aree di minor spessore con AS-OCT, sono correlati agli indici tomografici di superficie anteriore (ISV e IHD) disponibili con la tecnologia Scheimpflug [36].

Questa capacità plastica dell'epitelio corneale si manifesta anche nelle fasi dopo la chirurgia, con laser ad eccimeri o nel crosslinking [37].

Gli studi di questi autori sull'epitelio corneale sono stati completati nel dry eye, nel post cataratta e post LASIK, con o senza uso di femtosecondi [38→41].

Reinstein DZ è stato il primo a pubblicare nel 1994 le mappe di spessore epiteliale oltre i 3 mm centrali di diametro utilizzando gli ultrasuoni ad alta frequenza con imaging tridimensionale [42].

Insieme con altri autori, utilizzando gli ultrasuoni ad alta frequenza (Artemis, ArcScan Inc., Morrison, Colorado, US), nel 2015 Reinstein ha valutato l'efficacia dell'algoritmo applicato al software di Artemis nel rilevare le ectasie precoci in mappe di spessore epiteliali differenziali su occhi adelfi, considerati sani, di soggetti con cheratocono unilaterale, riscontrando uno spessore medio dell'epitelio di $\pm 58 \mu\text{m}$ [43].

Artemis, utilizzato inizialmente in ambito di ricerca, si è sviluppato dal 2007 e perfezionato nel tempo in una nuova generazione, Artemis 3, capace di un'indagine 3D del segmento anteriore da solco a solco con una precisione 6/10 volte maggiore rispetto al modello iniziale. Questo device, sviluppato alla Columbia/Weill University USA (da Daniel Z. Reinstein, Technical Director London Vision Clinic), con una risoluzione di

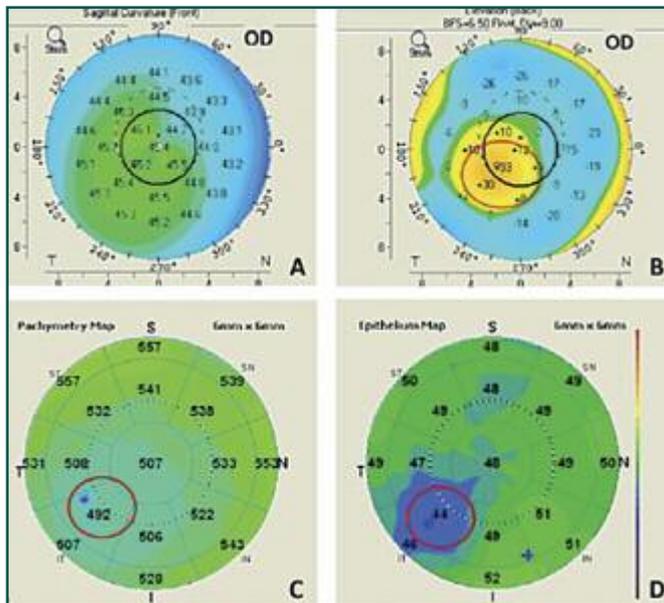


Fig. 7 - (a) Mappa assiale di un cheratocono frusto con minime variazioni della superficie anteriore, (b) mappa di elevazione posteriore dello stesso occhio che evidenzia ectasia, (c) mappa pachimetrica corneale e (d) di spessore epiteliale; il minore spessore epiteliale può mascherare il cono (RTVue Optovue). da A. Kanellopoulos.

1 μm , utilizza una sonda ad ultrasuoni a scansione digitale a larga banda da 15-60 MHz con paziente seduto e occhio immerso in una soluzione salina sterile a 33°C. ArcScan Insight™100 ha ottenuto da poco l'autorizzazione alle vendite in USA da parte della FDA (510K); dal 26/04/2016 possiede il marchio CE per la vendita in Europa (CE Mark Approval).

Partendo dalla constatazione che il cheratocono è una malattia asimmetrica ma bilaterale, la metà degli occhi normali alle mappe epiteliali di spessore, in effetti, erano dei cheratoconi iniziali.

Lo studio di Reinstein, anche se limitato a soli 10 soggetti, ha inoltre determinato che l'Orbscan SCORE o il BAD III del Pentacam non erano piattaforme algoritmiche più sensibili delle mappe pachimetriche epiteliali di Artemis nel determinare e scoprire le precoci ectasie da cheratocono [43].

Sempre Kanellopoulos, in un breve articolo del gennaio 2016 sponsorizzato da Optovue, riferisce dell'importanza della diagnosi precoce nel cheratocono per arrivare prima possibile al cross-linking, comprovata l'efficacia di tale metodica terapeutica già nelle fasi iniziali della malattia, senza aspettare segni di progressione marcati, e conferma che gli ultrasuoni ad alta frequenza sono un valido strumento per individuare le fasi iniziali [44].

Ha inoltre affermato che le cornee cross-linked hanno più bassa elasticità e più sottile spessore epiteliale rispetto le normali ($53.28 \pm 3.34 \mu\text{m}$, range 45-60 μm , con una

variazione di $1.78 \pm 0.78 \mu\text{m}$) e che le cornee con cheratocono hanno complessivamente un epitelio più spesso, così come i cheratoconi sospetti.

Considera infine, a conclusione di questa breve nota che, al contrario dei 30/40 minuti necessari con ultrasuoni ad alta frequenza e bagno in soluzione salina, l'ETM, Epithelial Thickness Mapping in uso a RTVue Optovue Avanti, impiega meno di 5 secondi per eseguire mappe di elevazione in falsi colori dell'epitelio corneale in modo del tutto semplice e agevole (8 meridians, 8 x 1019 A scans, 0.31 sec acquisition time). Inoltre ETM è in grado di identificare le aree di asimmetria epiteliale, segno precoce di cheratocono per valori superiori a $\pm 2/3 \mu\text{m}$ tra settori topografici corneali differenti, con assoluto confort del paziente.

Lo staff di A. J. Kanellopoulos sta mettendo a punto un software per portare il diametro d'indagine della pachimetria epiteliale dai 6 mm attuali a 9 mm, per migliorare le performance topometriche ed eguagliare ArcScan Insight™100 (10 mm di raggio d'azione per la mappa degli spessori epiteliali)[44].

Anche la Zeiss sta installando sui Cirrus HD-OCT nuovi software per mappe pachimetriche corneali da 9 mm; non sono invece ancora pronte le mappe di spessore epiteliale selettivo. Ancora Dan Z. Reinstein, co-inventore di ArcScan Insight™100 con altri collaboratori, in un recente lavoro, hanno confrontato lo spessore dell'epitelio corneale utilizzando OCT e Very High-Frequency Digital Ultrasound VHFDU (ArcScan, Artemis).

Hanno dimostrato che le misure rilevate con RTVue Fourier-domain OCT erano leggermente inferiori rispetto agli ultrasuoni. Bisogna precisare che le misurazioni con OCT includono anche lo spessore del film lacrimale (*tear film included*), mentre gli ultrasuoni ad alta frequenza lo escludono (*tear film excluded*), con una differenza di circa 4 μm [45].

In cornee integre lo spessore epiteliale medio era di $53.4 \pm 3.20 \mu\text{m}$ (range: 46 to 62 μm) con OCT e $54.1 \pm 2.96 \mu\text{m}$ (range: 48 to 61 μm) con VHFDU; gli OCT offrono misure mediamente più basse nel 70% con una differenza media di $-0.71 \mu\text{m}$ (95% LoA of $\pm 3.94 \mu\text{m}$, $P < .001$).

Con OCT si utilizza il pattern Pachymetry+CPwr (software version 6.11.0.12), con 8 scan radiali ripetuti 5 volte sui meridians ciascuno con 1024 A-scan lines in 6 mm di diametro centrate al vertice corneale. La mappatura dello spessore epiteliale è suddivisa automaticamente dall'algoritmo in 17 zone: una zona centrale di 2 mm di diametro, 8 zone ugualmente distribuite in cerchio tra 2mm e 5mm, e 8 zone tra 5mm e 6mm di diametro.

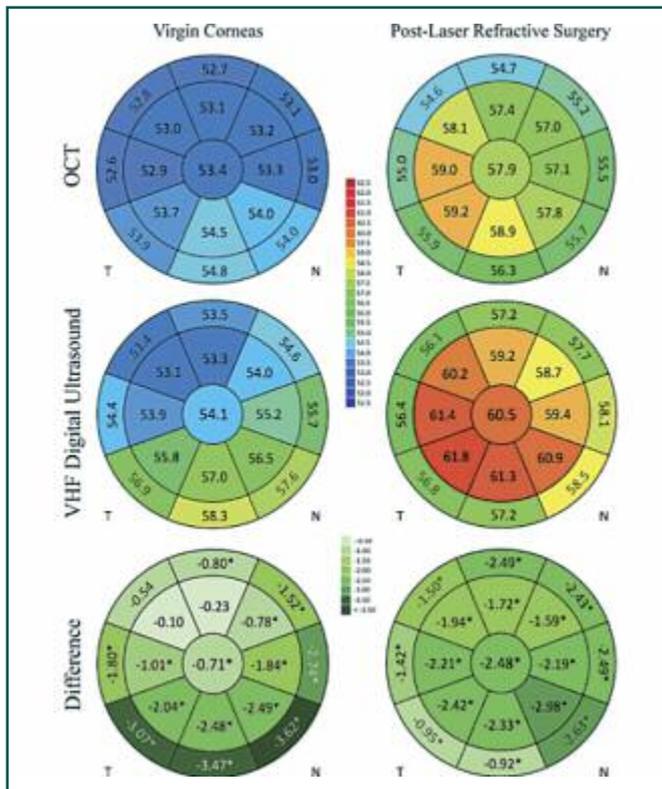


Fig. 8 - Mappe pachimetriche epiteliali eseguite in cornee vergini, dopo chirurgia rifrattiva con OCT RTVue Optovue e Artemis e mappe di spessore differenziali. da Dan Z. Reinstein et al.

Artemis VHF esegue un set di 4 singoli scan a intervalli di 45° con 128 A-scan lines centrati sul vertice corneale [46] (Fig. 8).

Conclusioni e considerazioni finali

La gara Hi-tech tra i moderni device per arrivare presto e prima alla diagnosi di ectasia corneale, anche se già mostra lusinghiere ed apprezzabili performance, è ad una svolta, con un tentativo di superamento da parte degli SD-OCT/SS-OCT sulle altre tecnologie Hi-Tech. La topografia a riflessione trova da poco tempo nei led del nuovo topografo Cassini rinnovate performance e promettenti applicazioni (Cassini Corneal Shape Analyzer with Multicolor LED Imaging Technology from i-Optics con 700 leds). La risoluzione permessa dal disco di Placido sulla superficie corneale anteriore resta, infatti, ancora imbattibile e, per alcuni versi, difficilmente sostituibile. A dimostrazione di quanto detto la CSO sta mettendo sul mercato Zeus, un innovativo device in vendita da fine anno, che integra un AS-OCT al disco di Placido, in modo da sfruttare al meglio le performance di entrambe le tecnologie.

Il vero problema è limitare i falsi negativi, cornee ritenute normali che invece già presentano iniziali forme di ectasia.

Il cut-off dei nostri device è molto migliorato e conti-

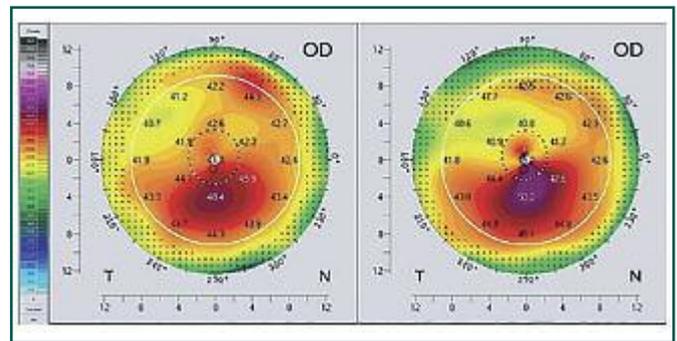


Fig. 9 - Evoluzione in tre mesi di un cheratocono in giovane di 15 anni. da Farhad Hafezi.

nuerà a migliorare in futuro. Il fenomeno del rimodellamento epiteliale, noto da qualche tempo, è un nuovo campo di studio, e le mappe epiteliali di spessore sono entrate ormai con autorevolezza diagnostica nei Report di stampa dei nostri device (RTVue OCT Optovue). Questa nuova possibilità d'imaging faciliterà la diagnosi, anche in considerazione della rapida evoluzione dei quadri giovanili, come recentemente esposto al *Keratoconus Expert Meeting di Londra 2014* da Farhad Hafezi, uno dei pionieri del cross-linking, nella 100 Power List 2016 insieme a Berlin, Kanellopoulos e Reinstein secondo la Rivista *"the Ophthalmologist"* (Giovanni Staurenghi per l'Italia) (Fig. 9) [47].

Presto altri OCT si adegueranno implementando i loro software con mappe di spessore corneale ed epiteliale Full Thickness a 9 mm, migliorando le possibilità di intercettare prima i coni più periferici e precoci. Si può ben sperare, con ragionevole certezza, che l'associazione nei nostri Printout di stampa di mappe d'elevazione topometriche anteriori e posteriori, mappe pachimetriche corneali ed epiteliali selettive, dei dati biomeccanici corneali, con l'ausilio di algoritmi sempre più ricercati, e l'integrazione della variazione dei volumi corneali, permetta una diagnosi delle ectasie corneali ancora più rapida e precisa, tanto da far presagire, a breve, un auspicabile azzeramento dei falsi negativi, causa frequente di tanti iniziali insuccessi della chirurgia rifrattiva.

"Farcela. Un imperativo della giovinezza, quella fretta di illusioni che vorticano inquiete tra rivolte, ambizioni e sogni in un anelito di libertà, dove tutto può succedere: perché la vita la si doma dall'immaginazione".

Questa frase di Sebastiano Mondadori nell'introduzione alle *"Ultime lettere di Jacopo Ortis"* di Giacomo Leopardi, ben si addice, a mio parere, alla rivoluzione che sta avvenendo nella semeiotica strumentale.

Arrivare prima per curare meglio: questo è l'obiettivo, ancor più valido e necessario perché interessa i giovani, dove la patologia ectasica, più aggressiva ed invalidante, spesso ne limita la libertà, mortifica le ambizioni, fa svanire le prospettive, spegne ogni sogno. ■

BIBLIOGRAFIA & SITIGRAFIA

1. Amsler M. The "forme fruste" of keratoconus. *Wien Klin Wochenschr.* 1961;8:842-3.
2. Nottingham J. *Practical Observations on Conical Cornea: and on the Short Sight, and Other Defects of Vision Connected with it.* London: J Churchill; 1854.
3. Bowmann W. On conical cornea and its treatment by operation. *Ophthalmic Hosp Rep and J R London Ophthalmic Hosp.* 1859;9:157.
4. Horner JF. Zur Behandlung des Keratoconus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 1869;5:24-26.
5. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Rate of change of curvature of the corneal stromal surface drives epithelial compensatory changes and remodeling. *J Refract Surg.* 2014;30(12):799-802.
6. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:297-319.
7. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:293-322.
8. Weed KH, McGhee CN, Mac Ewen CJ. Atypical unilateral superior keratoconus in young males. *Cont Lens Anterior Eye.* 2005;28:177-9.
9. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:267-273.
10. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R Jr, Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015 Apr;34(4):359-69.
11. Maguire LJ, Lowry JC. Identifying progression of subclinical keratoconus by serial topography analysis. *Am J Ophthalmol.* 1991;112:41-5.
12. Choi JA, Kim MS. Progression of keratoconus by longitudinal assessment with corneal topography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(2):927-35.
13. Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Longitudinal study of keratoconus progression. *Exp Eye Res.* 2007;85(4):502-7.
14. Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amissah-Arthur KN, Patwary S, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD010621.
15. Barbara R, Castillo JH, Hanna R, Berkowitz E, Tiosano B, Barbara A. Keratoconus Expert Meeting, London, 2014. *J Kerat Ect Cor Dis.* 2014;3(3):141-58.
16. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1539-48.
17. Epstein RL, Chiu YL, Epstein GL. Pentacam HR criteria for curvature change in keratoconus and postoperative LASIK ectasia. *J Refract Surg.* 2012;28(12):890-4.
18. Mahmoud AM, Nuñez MX, Blanco C, Koch DD, Wang L, Weikert MP, et al. Expanding the cone location and magnitude index to include corneal thickness and posterior surface information for the detection of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(6):1102-11.
19. Lopes BT, Ramos IC, Faria-Correia F, Luz A, de Freitas Valbon B, Belin MW, et al. Correlation of topometric and tomographic indices with visual acuity in patients with keratoconus. *J Kerat Ect Cor Dis.* 2012;1(3):167-72.
20. Kanellopoulos AJ, Moustou V, Asimellis G. Evaluation of visual acuity, pachymetry and anterior-surface irregularity in keratoconus and crosslinking intervention follow-up in 737 cases. *J Kerat Ect Cor Dis.* 2013;2(3):95-103.
21. Suzuki M, Amano S, Honda N, Usui T, Yamagami S, Oshika T. Longitudinal changes in corneal irregular astigmatism and visual acuity in eyes with keratoconus. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51(4):265-9.
22. Sefic kasumovic S, Racic-Sakovic A, Kasumovic A, Pavljasevic S, Duric-Colic B, Cabric E, et al. Assessment of the tomographic values in keratoconic eyes after collagen crosslinking procedure. *Med Arch.* 2015;69(2):91-4.
23. De Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1534-9.
24. Ambrósio Jr R, Caiado AL, Guerra FP, Louzada R, Roy AS, Luz A. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg.* 2011;27(10):753-8.
25. Belin MW, Ambrósio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):401-6.
26. Belin MW, Khachikian SS, Ambrósio Jr R, Salomão M. Keratoconus/ectasia detection with the oculus pentacam: Belin/Ambrósio enhanced ectasia display. *Highlights Ophthalmol.* 2007;35:5-12.
27. Orucoglu F, Toker E. Comparative analysis of anterior segment parameters in normal and keratoconus eyes generated by scheimpflug tomography. *J Ophthalmol.* 2015;2015:925414.
28. Belin MW, Duncan JK, Ambrósio Jr R, Gomes JAP. A new tomographic method of staging/classifying keratoconus: the ABCD grading system. *Int J Kerat Ect Cor Dis.* 2015;4(3):55-63.
29. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus. The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016 Jan 20. [Epub ahead of print].
30. Joshua K, Duncan, Michael W. Belin, Mark Borgstrom. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Duncan et al. Eye and Vision (2016) 3:6.*
31. Simon G, Ren Q, Kervick GN, Parel JM. Optics of the corneal epithelium. *Refract Corneal Surg.* 1993;9(1):42-50.
32. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, et al. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2008;24(6):571-581.

... > segue

BIBLIOGRAFIA & SITIGRAFIA

<... segue

33. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2013) In vivo three-dimensional epithelial imaging of corneal epithelium in normal eyes by anterior segment optical coherence tomography: a clinical reference study. *Cornea* 32(11): 1493-1498.
34. Kanellopoulos AJ, Aslanides IM, Asimellis G. Correlation between epithelial thickness in normal corneas, untreated ectatic corneas, and ectatic corneas previously treated with CXL; is overall epithelial thickness a very early ectasia prognostic factor? *Clin Ophthalmol.* 2012;6:789-800.
35. Kanellopoulos AJ, Asimellis G Correlation between central corneal thickness, anterior chamber depth and corneal keratometry as measured by Oculyzer II (Pentacam HR) and Alcon Biograph (LenStar LS900) in pre-cataract surgery patients. In press *J Refract Surg.*
36. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2014) OCT-derived Comparison of Corneal Thickness Distribution and Asymmetry Differences between Normal and Keratoconic Eyes. *Cornea* 33(12): 1274-1281.
37. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2014) Epithelial remodeling after partial topography-guided normalization and high-fluence short-duration crosslinking (Athens protocol): Results up to 1 year. *J Cataract Refract Surg* 40(10): 1597-1602.
38. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2014) In Vivo 3-Dimensional Corneal Epithelial Thickness Mapping as an Indicator of Dry Eye: Preliminary Clinical Assessment. *Am J Ophthalmol* 157(1): 63-68.
39. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2014) Corneal Epithelial Remodeling Following Cataract Surgery: Three-Dimensional Investigation with Anterior-Segment Optical Coherence Tomography. *J Refract Surg* 30(5): 348-353.
40. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2014) Longitudinal postoperative lasik epithelial thickness profile changes in correlation with degree of myopia correction. *J Refract Surg* 30(3): 166-171.
41. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2014) Epithelial Remodeling After Femtosecond Laser-assisted High Myopic LASIK: Comparison of Stand-alone with LASIK Combined with Prophylactic High-fluence Cross-linking. *Cornea* 33(5): 463-469.
42. Reinstein DZ, Silverman RH, Trokel SL, Coleman DJ. Corneal pachymetric topography. *Ophthalmology.* 1994;101:432-438.
43. Reinstein DZ, Archer TJ, Urs R, Gobbe M, RoyChoudhury A, Silverman RH. Detection of Keratoconus in Clinically and Algorithmically Topographically Normal Fellow Eyes Using Epithelial Thickness Analysis. *J Refract Surg.* 2015 Nov;31(11):736-44. doi: 10.3928/1081597X-20151021-02.
44. J. Kanellopoulos. Diagnosing Early Keratoconus. INSERT TO CATARACT & REFRACTIVE SURGERY TODAY EUROPE JANUARY 2016.
45. Dan Z. Reinstein; Timothy E. Yap; Timothy J. Archer; Marine Gobbe; Ronald H. Silverman. Comparison of Corneal Epithelial Thickness Measurement Between Fourier-Domain OCT and Very High-Frequency Digital Ultrasound. *J Refract Surg.* 2015 Jul; 31(7): 438-445.
46. <http://www.gatinel.com/recherche-formation/keratocone-2/screening-subclinical-keratoconus-with-score-analyzer/>
47. Keratoconus Expert Meeting, London, 2014.