



Leopoldo Spadea

Il Cross-Linking del collagene corneale con riboflavina

Leopoldo Spadea, Angela Di Gregorio

Università degli Studi di L'Aquila, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Clinica Oculistica
Direttore: Prof. Leopoldo Spadea

Il Cross-Linking del collagene corneale con riboflavina rappresenta una tecnica parachirurgica che trova la sua principale applicazione nella cura del cheratocono, patologia oculare che interessa ogni anno 50 persone ogni 100.000. Questa tecnica è stata proposta ultimamente anche per il trattamento delle cheratectasie iatrogene post-LASIK e delle ulcere corneali, come anche nella prevenzione del *melting* corneale.

L'applicazione combinata di vitamina B2 (o riboflavina) e raggi UVA è in grado di indurre una fotopolimerizzazione delle fibrille del collagene stromale che determina un aumento della rigidità e della resistenza all'ectasia. Questo effetto si realizza attraverso l'azione combinata di una sostanza fotosensibilizzante e fotoassorbente (riboflavina) e l'irraggiamento mediante luce ultravioletta da illuminatore in stato solido di tipo UVA.

L'idea nasce in Germania negli anni '90 in un gruppo di ricercatori dell'Università di Dresda, i quali hanno osservato che i pazienti diabetici giovani non risultano quasi mai affetti da cheratocono o, nei rari casi preesistenti all'esordio della malattia diabetica, non mostrano una progressione dell'ectasia. Questo è stato messo in relazione all'effetto cross-linkante naturale del glucosio, che induce un aumento della resistenza corneale mediante glicosilazione delle molecole del collagene (Cross-Linking chimico). Si può, dunque, rilevare l'esistenza di un Cross-Linking fisiologico età dipendente, un Cross-Linking patologico dismeta-

bolico (diabete mellito di tipo I) e un Cross-Linking terapeutico fotobiologicamente indotto. Da ciò scaturisce che il Cross-Linking del collagene corneale con riboflavina si rivolge alla prevenzione e alla cura di alcuni tra i più importanti meccanismi fisiopatologici alla base del determinismo e nell'evoluzione del cheratocono. Alcuni studi hanno infatti evidenziato che tale trattamento comporta un si-

Il Cross-Linking del collagene corneale con riboflavina si rivolge alla prevenzione e alla cura di alcuni tra i più importanti meccanismi fisiopatologici alla base del determinismo e nell'evoluzione del cheratocono

gnificativo effetto di incremento sulla resistenza e sulla stabilità biomeccanica della cornea, insieme a un aumento del diametro fibrillare del collagene. A questo fenomeno segue un ripopolamento cellulare dei cheratociti a partenza dagli strati corneali profondi. Questo meccanismo ripopolativo è alla base della durata nel tempo del fenomeno di Cross-Linking, ben superiore al tempo di rinnovamento del collagene corneale che si completa in 24-36 mesi.

La tecnica prevede, previa disepitelizzazione meccanica di un'area di 9 mm, l'instillazione di riboflavina sulla superficie corneale, che viene successivamente sottoposta a un'irradiazione a basso dosaggio

con UVA. Nel corso dei 30 minuti di irradiazione l'applicazione della riboflavina viene ripetuta più volte, al fine di tenere sempre uniformemente coperta la superficie corneale. Grazie all'azione "aggregante" della riboflavina, l'irradiazione con i raggi UVA porta ad un'intensificazione dell'intreccio e al rinforzo degli strati superficiali e intermedi delle lamelle corneali, che comporta la formazione di una cornea più resistente e che si può opporre ai processi ectasici. Al termine dell'esposizione ai raggi UVA l'occhio viene medicato con colliri antibiotici e viene applicata per 5-6 giorni una lente a contatto terapeutica, in modo da favorire la riepitelizzazione corneale. Al di là di un edema corneale transitorio, fino ad ora, nei pazienti trattati con questa tecnica, non si sono verificati alcuni effetti collaterali, quali formazione di cicatrici, cataratta, danno delle cellule endoteliali o della retina.

Questa tecnica è consigliabile nelle forme di cheratocono in fase evolutiva il cui peggioramento sia documentabile clinicamente e strumentalmente negli ultimi 6 mesi. Per evitare possibili complicanze sono da escludere dal trattamento tutti gli occhi con spessore inferiore a 400 µm all'apice corneale, pazienti con pregressa storia di cheratite erpetica, presenza di importanti opacità corneali e strie di Vogt.

Dal 2006, dopo essere stati coinvolti nello studio *Eye-Cross* da parte del Prof. Aldo Caporossi dell'Università di Siena e previa approvazione del Comitato Etico della nostra Università, presso la

Clinica Oculistica di L'Aquila, sono stati trattati 50 occhi di 50 pazienti affetti da cheratocono in fase evolutiva, di età compresa tra 14 e 52 anni. I risultati ottenuti hanno evidenziato che a partire dal sesto mese post-trattamento si registra una riduzione media statisticamente significativa della curvatura corneale pari a 1.5 D che, dopo quasi 2 anni di *follow-up*, si è mantenuta stabile. Il risultato più importante è stato, comunque, quello della stabilizzazione della malattia in tutti i casi trattati, oltre a un significativo incremento del visus corretto con occhiali e ad un aumento della simmetria e miglioramento del profilo corneale valutato con il topografo corneale. Confrontando il miglioramento medio dell'occhio trattato con il peggioramento di circa 1 D nell'occhio non trattato, appare evidente quanto l'effetto stabilizzante sia significativo.

Pertanto il Cross-Linking del collagene corneale con riboflavina può essere considerato una tecnica parachirurgica che ragionevolmente è in grado di ridurre, se non impedire, la necessità di un trapianto di cornea. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of Cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66:97-103.
2. Wollensak G, Spoerl E, Seiler TH. Riboflavin/Ultraviolet-A-induced collagen cross-linking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-627.
3. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea* 2004;23:503-507.