

Flogosi e chirurgia corneale: overview generale

Flogosi post-trapianto di cornea

Salvatore Cillino, Simona Di Naro, Alessandro Alfano, Alberto La Mantia

Il Trapianto di Cornea, o Cheratoplastica, che prevede la sostituzione sub-totale della cornea mediante un innesto circolare di tessuto omologo (lembo), rappresenta la procedura d'elezione per il trattamento di diverse patologie corneali congenite o acquisite. Distinguiamo le seguenti metodiche:

- a) A tutto spessore (PK - *Penetrating Keratoplasty*)
- b) A spessore parziale (*lamellare*):
 1. SALK (*Superficial Anterior Lamellar Keratoplasty*)
 2. DALK (*Deep Anterior Lamellar Keratoplasty*)
 3. DSAEK o DSEK (*Descemet's Stripping and Automated Endothelial Keratoplasty*)

La chirurgia lamellare, in particolare la lamellare profonda anteriore (DALK), trova principale indicazione nel trattamento chirurgico del cheratocono. Consente la sostituzione dello stroma patologico del ricevente, che viene rimosso fino a in prossimità della membrana di Descemet e sostituito con un lenticolo di stroma sano da donatore.

La cheratoplastica lamellare profonda posteriore (DSAEK) è indicata nel trattamento delle disfunzioni endoteliali (distrofia di Fuchs e cheratopatia bollosa). Essa consente la sostituzione dell'endotelio malato, mantenendo lo stroma corneale del paziente.

Ad oggi, le tecniche lamellari sono quelle che offrono maggiori margini di sicurezza, in quanto gravate da una minore incidenza di complicanze flogistiche e/o immunologiche rispetto alla tradizionale PK.

La maggioranza delle procedure di cheratoplastica vengono eseguite a scopo **ottico**, in modo da migliorare quantità e qualità della visione rimuovendo una cornea otticamente opaca o disfunzionale. Altre indicazioni, meno frequenti, per i trapianti corneali sono quelle **tettoniche** (per preservare l'integrità del globo), **terapeutiche** (per rimuovere patologie progressive, quali un infiltrato fungino in espansione), **palliative** (per migliorare il comfort in un occhio dolente con edema corneale bolloso) e **cosmetiche** (per

migliorare l'aspetto di un occhio).

Più nello specifico le indicazioni per eseguire il trapianto di cornea sono varie e comprendono:

- cheratocono (30%),
- scompenso corneale post-ECCE/FACO (25%),
- malattia del lembo (18%),
- distrofia di Fuchs,
- leucoma corneale (erpetico o traumatico),
- varie (ustioni chimiche, cheratite interstiziale, perforazione corneale, distrofie, cheratiti fungine, opacità congenite).

Come detto, l'obiettivo principale della cheratoplastica è il miglioramento dell'acuità o della funzione visiva mediante la creazione di mezzi oculari trasparenti. La prognosi per l'ottenimento e il mantenimento di tale condizione dipende da molte variabili: Buxton e Norden proposero nel 1986¹ una stratificazione del rischio (e la conseguente prognosi) valutando la persistenza e la trasparenza del lembo. Individuarono quattro classi (gruppi) di rischio a seconda della diagnosi e delle caratteristiche morfologiche della lesione:

- I GRUPPO: comprende patologie corneali avascolari e centrali circondate da tessuto sano quali: cheratocono, leucoma centrale inattivo, distrofia lattice o granulare. La prognosi in questo gruppo è **eccellente** > 90%.
- II GRUPPO: comprende lesioni periferiche, in parte o **in toto**, con epitelio adeguato e vascolarità medio-moderata, quali: distrofia di Fuchs avanzata, cheratopatia bollosa pseudo/afachica, HSV inattivo, sindrome iridocorneale endoteliale. Prognosi **ottima** (intorno all'80-90%).
- III GRUPPO: comprende patologie attive, lesioni morfologicamente caratterizzantesi per estremo assottigliamento, perforazione o descemetocle periferico, quali: cheratite attiva di origine batterica, da HSV o fungina, distrofie endoteliali congenite, ustione chimica di media entità o forma secca. Prognosi **discreta** (50-80%).
- IV GRUPPO: Lesioni caratterizzate da estesa invasione fibrovascolare corneale, ischemia congiuntivale e obliterazione della camera anteriore, quali: ustione chimica o da radiazioni, pemfigoide, Stevens-Johnson, sindrome da clivaggio, malattia del lembo. Prognosi **scarsa** (0-50%).

Le complicanze post-Cheratoplastica possono essere distinte in:

- **precoci**: deiscenza ferita, ipotalamia, difetti epiteliali, cheratite settica, malattia del lembo primaria (rigetto), cattura iridea, glaucoma da blocco pupillare;
- **tardive**: astigmatismo, rigetto (malattia del lembo secondaria), riattivazione di cheratite erpetica, recidiva di distrofie corneali quali "lattice" o Reis-Bucklers, scompenso endoteliale, endoftalmite.

La complicanza tardiva maggiormente temuta nel post-operatorio nel trapianto di cornea (in particolare nella PK) è senza dubbio il rigetto del lembo. Un episodio di rigetto, che nel primo anno si può manifestare nel 30% dei casi, non necessariamente deve tradursi nell'eventuale fallimento². Uno studio prospettico multicentrico, il "Corneal transplant follow-up study", svolto nel Regno Unito³, ha stimato che la percentuale di sopravvivenza dopo PK della cornea trapiantata è del 90% a 1 anno, 74% a 5 anni, 62% dopo 10 anni. In caso di occhi ad alto rischio la sopravvivenza si riduceva notevolmente, a 10 anni era inferiore al 35%. Nei casi a basso rischio la tipizzazione HLA ~~non ha significato~~, mentre in quelli ad alto rischio l'HLA-A, B e DR "matching" riduce significativamente l'incidenza. L'uso topico di ciclosporina A, soppressore potente dell'attività linfocitaria, è stato suggerito come potenziale beneficio nel ridurre l'incidenza del rigetto dell'innesto in pazienti ad alto rischio⁴⁷.

Diversi fattori sono stati identificati nel ricevente quali conferenti un "alto rischio" di stato "host". Questi includono: più di due quadranti di vascolarizzazione con vasi linfatici associati, che aumentano l'arco afferente ed efferente della risposta immunitaria, cheratite da **herpes simplex**, uveite, cheratopatia da olio di silicone, precedenti innesti non riusciti (rigetto), giovane età del ricevente e multipla chirurgia al momento dell'innesto. Innesti di grandi dimensioni (> di 8mm di diametro), in virtù della prossimità del limbus ricevente, con il suo complemento di vasi e di cellule di Langerhans (presentanti l'antigene), sono più sensibili al rigetto⁴. Uno studio retrospettivo su 1.681 casi rileva un rischio di rigetto 14 volte più elevato senza tipizzazione in questi casi⁵.

Il rigetto si manifesta più frequentemente da 6 mesi a 1 anno dall'intervento, in ogni occasione in cui si verifica infiammazione, come ad esempio in caso di esposizione di punti di sutura e quando la stessa viene rimossa⁶. È stato segnalato un rischio di endoftalmite con deiscenza spontanea della ferita dopo rimozione tardiva delle suture⁷. Pertanto per ridurre il rischio di infezione è necessario verificare ad ogni visita che i nodi delle suture siano ben sepolti e che le suture siano coperte da epitelio⁸. In caso di DSAEK le complicanze legate alle suture sono praticamente annullate, in quanto le stesse vengono rimosse nelle settimane successive all'intervento. Inoltre viene preservata la sensibilità corneale.

Il rigetto del lembo viene definito **iperacuto** quando compare pochi giorni dopo il trapianto, per la presenza di anticorpi preformati (lembo non vitale), ed è diventato raro, meno dell'1% dei trapianti, grazie alle migliori tecniche di profilassi pre-operatoria.

Il rigetto **acuto** si manifesta dopo 10 giorni dall'intervento per attivazione di cloni di "T cells" con successiva distruzione del lembo da parte di cellule T citotossiche.

Il rigetto **cronico** si verifica per sviluppo di arteriolite progressiva refrattaria all'immunosoppressione.

Il rigetto si manifesta nel momento in cui il sistema immunitario del ricevente riconosce come "non-self" il tessuto trapiantato, pertanto la diversità antigenica tra donatore e ricevente è alla base del processo patologico. Gli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I e II vengono processati dai linfociti T Helper e citotossici che causano successivo rilascio di citochine e attivazione di cellule pro-flogistiche provocando una reazione infiammatoria con opsonizzazione, legame del complemento, citotossicità, lisi delle cellule del donatore (Schema 1).

Il **rigetto endoteliale** (Fig. 1) è la forma più comune di rigetto e la più pericolosa, che si realizza in corso di PK e in caso di DSAEK, perché il danno a carico delle cellule endoteliali e il loro depauperamento, anche in caso di superamento dell'evento, sono responsabili dello sviluppo di scompenso corneale tardivo. I segni includono comparsa di precipitati endoteliali a disposizione li-



Schema 1. Meccanismo del rigetto post cheratoplastica

neare (*linea di Khodadoust*), che dalla periferia del lembo tendono poi a progredire sulla superficie endoteliale del donatore, associati a un'area di infiammazione al margine del lembo con presenza di edema stromale, indicativo di rigetto endoteliale.

Altro segno di rigetto è l'iniezione pericheratica. Istologicamente, i linfociti sono aderenti alla superficie endoteliale, spesso disposti in modo tale da separare l'endotelio distrutto dalle normali cellule endoteliali.

I sintomi possono essere lievi o gravi e i pazienti possono presentare il tipico pattern subiettivo di rigetto: diminuzione della vista, dolore e arrossamento. La riduzione dell'acuità visiva è l'indicatore più sensibile di rigetto endoteliale.

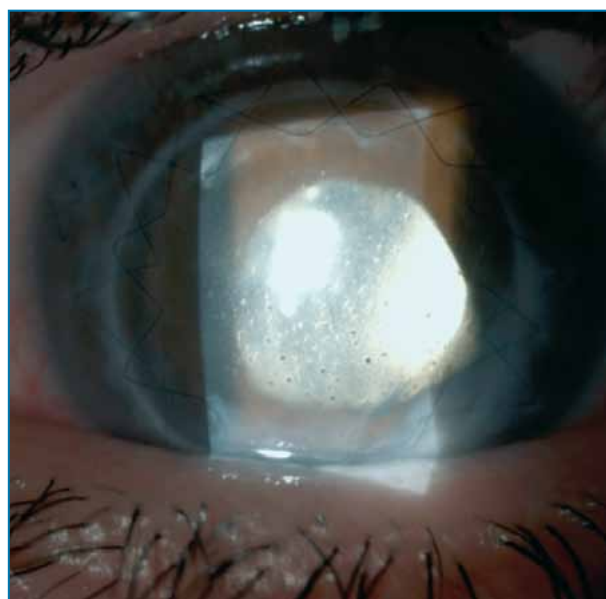


Fig. 1. Rigetto endoteliale post-PK.

Il **rigetto stromale** (Fig. 2) si caratterizza per la comparsa di infiltrati sottoepiteliali piccoli, multipli e sparsi che ricordano le lesioni sottoepiteliali che caratterizzano la cheratite da Adenovirus (*noduli di Krachmer*) sulla cornea del donatore, risparmiando quella dell'ospite, intensa iperemia con rinforzo pericheratico ed edema stromale. Essi possono essere considerati come segno di una generalizzata reazione immunologica cronica di basso grado. Dopo DALK reazioni di rigetto stromale sono state descritte nel 3-8% dei casi, rispetto al 10-25% dei casi dopo PK.

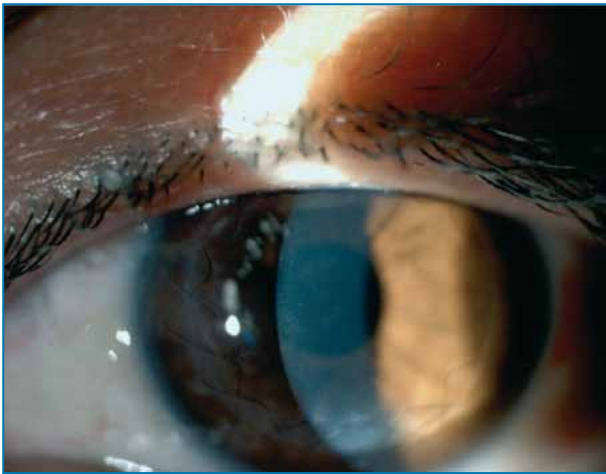
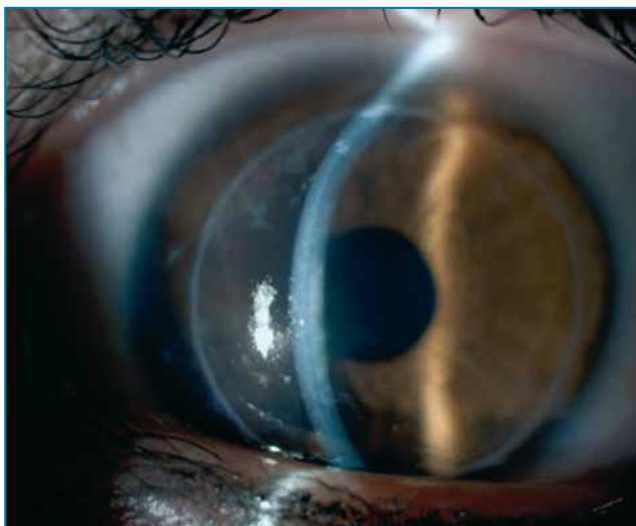


Fig. 2. Rigetto stromale post cheratoplastica.

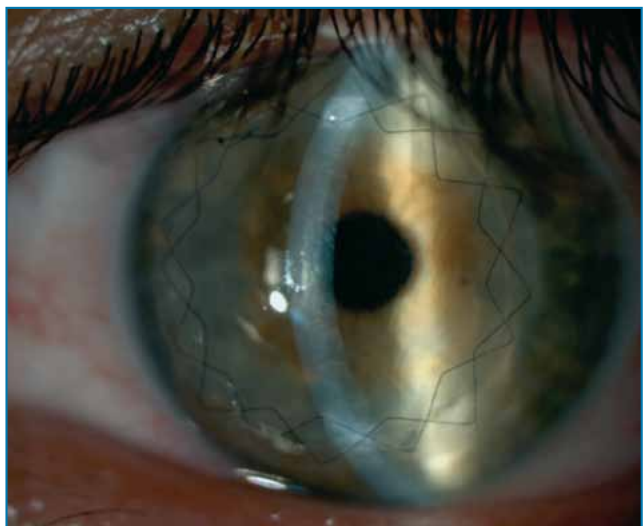
Il **rigetto epiteliale** (Figg. 3 e 4) è ~~il meno pericoloso~~, ma se non trattato rapidamente può evolvere nel rigetto endoteliale. Si caratterizza per la comparsa di opacità epiteliali lineari associate ad aree



di fluoro- captazione. Le opacità partono dalla periferia del lembo estendendosi centralmente seguendo un modello circonferenziale che può svilupparsi dopo giorni o settimane. Di solito il paziente è asintomatico e l'occhio potrebbe apparire tranquillo. Istologicamente, le cellule epiteliali del lembo trapiantato vengono distrutte da una linea di avanzamento di linfociti e vengono sostituite da cellule epiteliali provenienti dal paziente ricevente.

I sintomi che caratterizzano il quadro di rigetto sono molto variabili e si caratterizzano per la comparsa di arrossamento, riduzione della qualità e della quantità della visione, fotofobia, lacrimazione e dolore⁹. Pertanto occorre istruire il paziente a non sottovalutare la sintomatologia, in quanto una diagnosi precoce ~~di riconoscimento~~ e ~~l'instaurare~~ una adeguata e repentina terapia consentono di limitare i danni.

La prevenzione del rigetto nel postoperatorio (Schema 2) si basa sull'uso di corticosteroidi somministrati per via topica e talvolta anche per via sistemica¹⁰, la terapia deve essere proseguita per diversi mesi o anni. In realtà uno studio recente rivela la necessità di instillare una goccia di collirio a base di steroide al giorno per tutta la vita, per prevenirne la comparsa. Di contro, è importante segnalare che l'uso prolungato di colliri corticosteroidi è un importante fattore di rischio per l'insorgenza di cheratite infettiva post cheratoplastica¹¹. Numerosi articoli in letteratura propongono l'applicazione topica di agenti immu-



Figg. 3-4. Rigetto epiteliale post cheratoplastica

TERAPIA POSTOPERATORIA

- Possibile sia in degenza che in day-surgery
- Associazione corticoantibiotica topica per 15 gg.
- Steroide topico con riduzione progressiva per 6 mesi
- Steroide topico per almeno 12 mesi se triplice procedura
- Steroide topico a basso dosaggio a tempo indeterminato se afachico, vitrectomizzato, prec rigetto
- Trifluorotimidina topica + acyclovir sistemico per parecchi mesi se metaerpetica

Schema 2. Terapia postoperatoria.

nosoppressivi (Ciclosporina A, FK-506, Micofenolato Mofetile) per la gestione del rigetto post cheratoplastica, ma il loro utilizzo è tuttora dibattuto per i potenziali effetti collaterali che questi ultimi possono determinare¹².

Una sindrome di peculiare interesse nella chirurgia del trapianto di cornea, descritta per la prima volta nel 1963 dall'omonimo autore, prende il nome di Urrets-Zavalía¹³. Essa è caratterizzata da una dilatazione permanente della pupilla associata ad atrofia iridea e glaucoma secondario, non rispondente ad agenti miotici. È una ben nota complicanza che si manifesta dopo cheratoplastica perforante (PK) in pazienti con cheratocono, associata o meno all'instillazione post-operatoria di midriatici. In realtà questa sindrome è stata descritta anche in altre condizioni quali cheratoplastica perforante per distrofie corneali, cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK), cheratoplastica lamellare posteriore profonda (DSEK), durante trabeculectomia, iridoplastica argon-laser e in caso di uso di midriatico nella sindrome da dispersione del pigmento. L'incidenza oscilla tra il 2,2% e il 17,7%, anche se sembra stia decrescendo negli ultimi anni probabilmente per lo sviluppo di nuove tecniche chirurgiche e per standard diagnostici differenti.

Nella Urrets-Zavalía sono state descritte 3 modalità di midriasi:

- pupilla dilatata di almeno 1,5 millimetri rispetto all'occhio non operato, ma che risponde ad agenti miotici (90%)

- pupilla non reattiva e paretica, ma che ritorna lentamente normale dopo tempo (fino dopo 1 anno)
- dilatazione irreversibile della pupilla con atrofia dell'iride.

Il meccanismo fisiopatologico rimane ancora non chiaro. Molti dei meccanismi proposti sono relativi ad un incremento della pressione intraoculare (IOP) secondario al blocco pupillare, all'infiammazione severa, alla chiusura dell'angolo irido-corneale e alle sinechie anteriori-periferiche, e all'ischemia iridea per compressione dell'iride tra cornea e cristallino, che conduce all'occlusione dei vasi iridei. Un trauma chirurgico diretto ai vasi iridei in media-periferia danneggerebbe le fibre nervose radiali dell'iride, il sistema nervoso simpatico e determinerebbe le anomalie iridee. L'aumento della IOP è considerato il più importante fattore di rischio per l'ischemia iridea.

In corso di DALK la causa dello sviluppo della sindrome di Urrets-Zavalía è costituita dall'iniezione di aria in camera anteriore per trattare una perforazione accidentale della membrana di Descemet che si manifesta durante la rimozione del tessuto stromale anteriore¹⁴.

L'iniezione di aria in camera anteriore può causare blocco pupillare, che a sua volta causa aumento della IOP, portando all'ischemia iridea e alla dilatazione permanente della pupilla, come ad esempio descritto anche in corso di DSAEK¹⁵. Una precauzione può essere applicata: evitare l'uso di midriatici che potrebbero causare la chiusura dell'angolo. In più l'uso di mannitolo standard preoperatorio e la somministrazione di acetazolamide orale in ogni paziente potrebbero evitare un blocco pupillare.

L'uso di midriatici o una severa infiammazione sono riconosciute come altre cause di aumento della IOP. Un'uveite anteriore severa con essudato fibrinoso può portare alla formazione di sinechie periferiche-anteriori causando aumento della IOP¹⁶.

Prevenire l'aumento della IOP è necessario per evitare la dilatazione permanente della pupilla. Evitare l'uso di agenti midriatici dopo l'intervento in occhi vulnerabili (cheratocono).

Naumann (1997) ha proposto l'instillazione di pilocarpina in tutti i pazienti fahici sottoposti a PK.

Complicanze precoci post-cheratoplastica sono rappresentate dalle flogosi infettive con sviluppo di cheratiti microbiche (Figg. 5-6), in cui la presenza di disordine della superficie oculare è il fattore di rischio più comune¹⁷. L'incidenza di endoftalmite post PK è di 1:500 casi, è rara in caso di ALK (*Anterior Lamellar Keratoplasty*), e in corso EK (*Endothelial Keratoplasty*). L'incidenza è frequentemente non riportata (ma probabilmente simile a quella di altre procedure a piccole incisioni intraoculari, come in caso di chirurgia della cataratta, di 1:1200). La rete stromale lamellare corneale può essere invasa da microrganismi con successivo ingresso di cellule infiammatorie nello stroma e predisposizione alla formazione di ulcere. L'infezione oculare si verifica soprattutto in pazienti immunodepressi, affetti da diabete mellito di

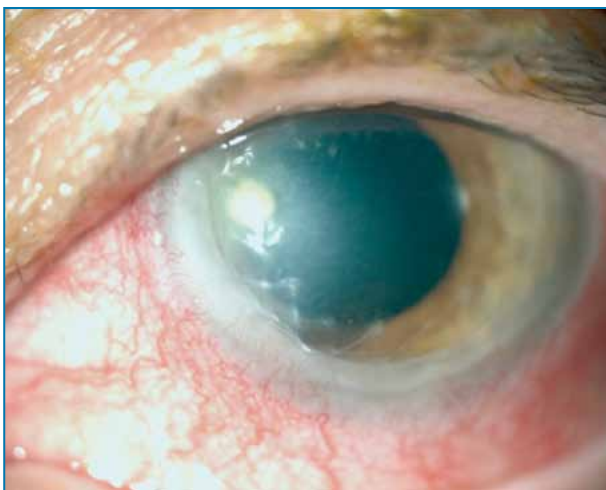


Fig. 5. Infiltrato settico sul lembo

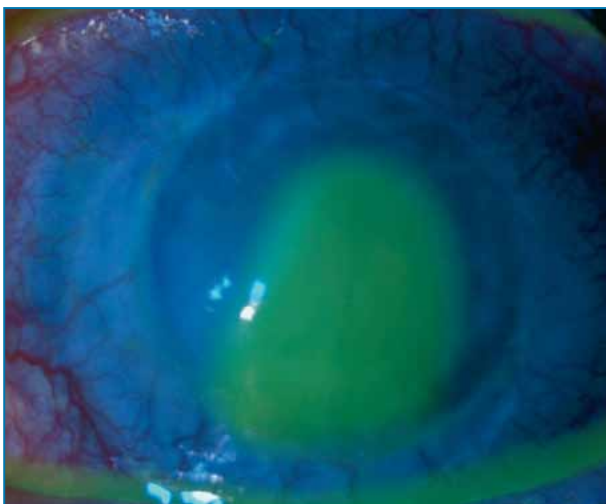


Fig. 6. Estesa area di ulcerazione fluoro captante.

lunga durata, ipertensione arteriosa, iposurrenalismo, pazienti che assumono corticosteroidi per via orale, o affetti da dermatite atopica.

I patogeni implicati più di frequente sono:

- **batteri Gram +:** *Streptococcus Sp.*, *S. pneumoniae* e *viridans*, *Stafilococcus Sp.*, *Bacillus Cereus*¹⁸;
- **batteri Gram -:** *Serratia Marcescens*, *Moraxiella Sp.* (responsabile di infezioni indolenti^{19,20}), *Klebsiella Pneumoniae*²¹;
- **funghi:** *Candida Sp.*, *Candida Albicans*, *Candida Glabrata*, *Aspergillus Sp.*, *Fusarium Sp.*^{22,23,24,25,26}
- **virus:** *H. Simplex*.

Le lesioni fungine sono state più comunemente riportate dopo le procedure di cheratoplastica lamellare (0,022%) rispetto alle procedure di cheratoplastica perforante (0,012%), anche se le differenze tra le 2 tecniche non sono statisticamente significative. In alcuni studi il patogeno responsabile era *Candida Albicans*^{27,28,29} sia dopo DSAEK che dopo DALK³⁰, con una lesione caratterizzata da infiltrati corneali di colore bianco-crema che risultavano asintomatici, nella interfaccia trapianto-ospite. Nella maggior parte dei casi si tratta di patogeni opportunisti appartenenti alla flora oculare saprofitica.

La Tabella 1 **sotto riportata** mostra i caratteristici segni causati dai diversi microrganismi patogeni nelle cheratiti associate alle infezioni corneali dopo cheratoplastica.

Sono noti casi di fallimento primario del trapianto di cornea dopo PK (*Primary Corneal Graft Failure – PCGF*), nonostante una buona conta endoteliale, e successivo rischio di sviluppare infezione da HSV tipo 1 con trasmissione attraverso il donatore o riattivazione dal paziente³¹. In uno studio retrospettivo condotto nel 2004, un team di ricercatori giapponesi³² ha trovato, su 753 occhi dopo cheratoplastica, 14 casi di infezioni fungine e 13 di infezioni batteriche. Gli intervalli di tempo tra trapianto e l'insorgenza di infezioni in media sono stati 7 mesi per i batteri e 24 per i funghi. Inoltre si deve tener conto della presenza di endotossine batteriche che rappresentano un'altra complicanza di origine microbica, producendo la sindrome dei fumi tossici nel segmento anteriore (TASS). I rischi associati sono suture contaminate, difetti epiteliali persistenti, i tempi di insorgenza

Tab. 1. Cheratiti infettive post-cheratoplastica

Segni	Cheratiti batteriche	Cheratiti micotiche	Cheratiti erpetiche	Cheratiti da acanthamoeba
iperemia	sì	sì	sì	sì
lesioni satellite	no	sì	no	no
dolore	sì	sì	sì (se lesione attiva)	sì
bordi lesione	regolari	diffusi e irregolari, bordi sfumati o ifati	ulcere dendritiche	regolari
ipopion	sì o no	appare secco, ruvido o coriaceo	no	no
colore infiltrati	bianco , crema, giallo	gli infiltrati appaiono grigiastri-bianchi o giallastri-bianchi, e la base dell' ulcera è spesso piena di essudati morbidi, cremosi e sollevati: con pigmentazione marrone o nera sulla superficie dell'ulcera	bianchi	bianchi o grigi
cause frequenti	corpo estraneo corneale, contatto con acqua non sterile, cheratopatia bollosa, cheratopatia neurotrofica, cheratiti da hsv, cheratotomie radiali, nuoto e immersioni subacquee, distrofie della membrana, lenti a contatto e cheratiti batteriche	corpo estraneo di origine vegetale contaminato, immunosoppressione	immunosoppressione	acqua contaminata lenti a contatto contaminate
microrganismi	<i>Staphylococcus Sp,</i> <i>Streptococcus Sp,</i> <i>Pseudomonas Sp,</i> <i>Mycobacterium Sp</i>	<i>Aspergillus Sp,</i> <i>Fusarium Sp,</i> <i>Candida Sp.</i> (Muzaliha et al., 2010)	<i>Herpes Simplex</i>	<i>Acanthamoeba Sp</i> (McCulley, 2000)
anello stromale immunologico	no	no	no	anello immunologico al limbus

dell'infezione possono variare da alcune settimane ad anni dopo il trapianto. Il quadro clinico di TASS è tipicamente caratterizzato da intensa infiammazione postoperatoria del segmento anteriore oculare. A volte può essere accompagnata dalla formazione di fibrina, edema corneale, senza dolore perioculare³³ (Fig. 7).

Le infezioni oculari microbiche, specie quelle con associazione batterica, tendono a rispondere in molti casi se la lesione è periferica, probabilmente perché i vasi della periferia limbare contribuiscono a migliorare le prestazioni immuni, mentre nel centro, il recupero corneale è più lento e l'invasione microbica penetra più facilmente nello stroma (Fig. 8).

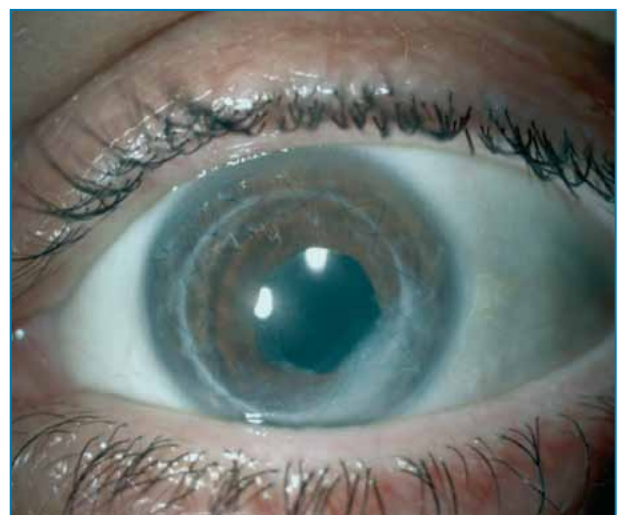


Fig. 7. Deiscenza di sutura secondaria ad infiltrato periferico.

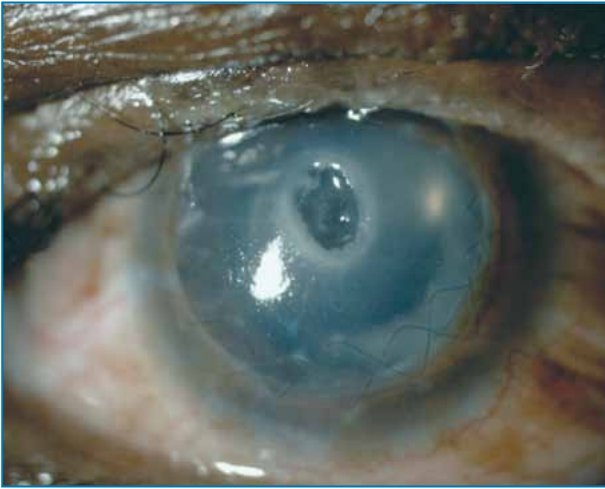


Fig. 8. Profonda area di minus centrale con infiltrazione dei bordi post-PK

La comparsa di flogosi infettive post cheratoplastica dipende in larga misura dalle condizioni cliniche pre-operatorie e dalla mancanza di complicazioni durante il follow-up³⁴. A tal fine un'ampia e scrupolosa attuazione di misure profilattiche pre- e post operatorie sono essenziali per contrastarne l'insorgenza³⁵ (Fig. 9).

In presenza di una lesione verosimilmente infettiva la terapia è inizialmente empirica. Essa prevede l'applicazione topica di colliri ad ampio spettro associati o meno a preparazioni antibiotiche fortificate. Il prelievo di materiale biologico da sottoporre ad esame colturale ed antibiogram-



Fig. 9. Melting tardivo del lembo secondario a cheratite post-PK.

ma andrebbe effettuato prima dell'inizio della terapia o dopo un adeguato periodo di *wash-out* dalla stessa.

Nell'eventualità di un miglioramento delle condizioni cliniche entro le prime 24-48 ore, è opportuno prendere in considerazione l'aggiunta di un collirio steroideo a basso dosaggio al fine di migliorare la compliance ed il comfort del paziente. La negatività degli esami colturali (batterologici e micologici) non è tuttavia sufficiente ad escludere un fenomeno di natura infettiva. In tal caso è opportuno eseguire nuovi prelievi per la ricerca di eventuali antigeni virali.

Chirurgia corneale refrattiva e flogosi oculare

Salvatore Cillino, Alberto La Mantia

La chirurgia refrattiva occupa un posto importante nel panorama della chirurgia oftalmica. La sua diffusione, soprattutto nei paesi che hanno maggiore possibilità di accesso alle tecnologie, è in continua espansione. La crescente domanda e l'approccio sempre più tecnologico hanno contribuito alla divulgazione della pratica chirurgica. Già nel 2000 negli Stati Uniti venivano effettuate più di 1 milione di procedure refrattive laser assistite l'anno³⁶. Dal 1992 al 2007 più di 20 mila occhi sono stati sottoposti a PRK o LASIK nello stato di Singapore³⁷. Nel mondo, ogni anno, vengono effettuate più di un milione di procedure LASIK.

La chirurgia refrattiva più comunemente effettuata è quella definita "corneale". L'intento di modificare il raggio di curvatura corneale per correggere un'ametropia rappresenta una interessante sfida.

Le prime esperienze di chirurgia incisionale concretamente documentate risalgono alla seconda metà dell'800, mentre i primi interventi lamellari alla seconda metà del '900. La possibilità di utilizzare i microcheratomi e successivamente la fotoablazione laser aprono negli anni '80 la strada alla chirurgia refrattiva moderna. L'interesse verso una chirurgia additiva ha stimolato la ricerca di soluzioni implantologiche (IOL fache, ICRS), che in casi selezionati permettono di estendere le opzioni chirurgiche a scopo refrattivo.

La fotoablazione corneale mediante l'uso del laser ad eccimeri rappresenta oggi la procedura chirurgica refrattiva più utilizzata. Il laser ad eccimeri utilizza un fascio laser ultravioletto a lunghezza d'onda di 193 nm che sviluppa un'energia elevata in grado di rompere i legami intermolecolari con una sorta di meccanismo di evaporazione che permette di eliminare i residui molecolari a velocità supersonica. La ablazione del tessuto è estremamente regolare, tanto da minimizzare la trasformazione e la proliferazione fibroblastica e quindi conservare la trasparenza dell'area trattata.

Il primo modello di laser ad eccimeri, risalente al 1975, è stato utilizzato per lo sviluppo di microcircuiti³⁸. Nel 1983 è stata dimostrata la capacità da

parte del laser ad eccimeri di incidere la cornea suggerendo quindi la possibilità di un suo utilizzo a scopo refrattivo³⁹, e nel 1986 è stata per la prima volta teorizzata la capacità da parte dello stesso di poter modificare il profilo corneale per finalità refrattive⁴⁰. La prima procedura ad eccimeri su un occhio umano è stata successivamente eseguita da Theo Seiler nel 1987⁴¹.

Le moderne tecniche di chirurgia refrattiva laser assistita sono di tipo *ablativo*:

1. Cheratectomia fotorefrattiva (PRK)
2. Cheratomileusi laser
 - a. in situ (LASIK, femto-LASIK)
 - b. subepiteliale (LASEK, epi-LASIK)

Tali tecniche, ad oggi, trovano indicazione nella correzione di una larga fascia di ametropie sferocilindriche.

Un'adeguata selezione dei pazienti è molto importante per ottenere risultati soddisfacenti e a basso rischio di complicanze.

I criteri generali di selezione del paziente sono: età maggiore di 18 anni, stabilità del difetto refrattivo da almeno 1 anno, assenza di controindicazioni oculari (cheratocono, cheratite erpetica, distrofie o degenerazioni corneali, cataratta, glaucoma) o sistemiche (diabete mellito, gravidanza, storia di cicatrizzazione aberrante o cheiloidi, collagenopatie, immunocompromissione).

I criteri d'inclusione devono, inoltre, considerare lo spessore corneale di partenza dell'occhio da trattare. Nelle tecniche fotorefrattive la profondità dell'ablazione è proporzionale all'entità dell'ametropia da correggere.

Cheratectomia fotorefrattiva (PRK)

Questa tecnica si propone di effettuare una cheratoablazione laser dopo rimozione dell'epitelio corneale con tecnica meccanica (con spatola per disepitelizzazione, *scrubber* epiteliale o "rotary brush" di J. Pallikaris [1997]) o mediante applicazione di una soluzione al 18% o al 20% di etanolo e successivo spatolamento o asportazione con microspugna^{42,43}. In tal senso, la PRK risulta

meno invasiva della LASIK limitando la profondità dell'ablazione agli strati anteriori della cornea e risparmiando la biomeccanica corneale.

I limiti della PRK si possono riassumere nella presenza di dolore post-operatorio, nel recupero visivo lento legato ai fisiologici processi di cicatrizzazione e, come descriveremo in seguito, nel rischio di sviluppo di *haze* (opalescenze) sub epiteliali (Fig. 10)⁴⁴.

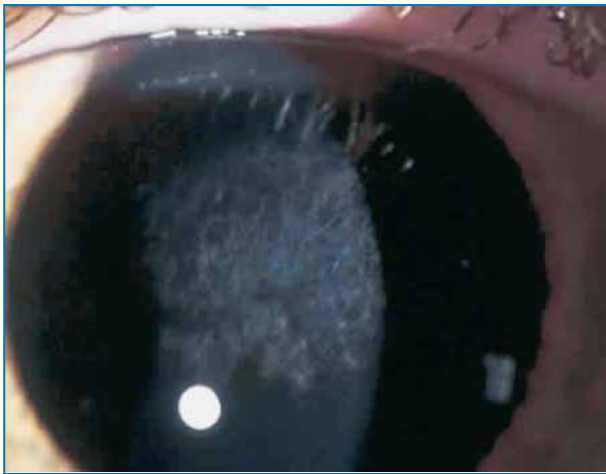


Fig. 10. Grave Haze corneale post PRK (tratta da: Rudd JC, Olson RJ. Complications of refractive surgery in Duane's Ophthalmology, 2006)

Cheratomileusi laser in situ (LASIK)

Con la tecnica LASIK il processo di ablazione laser viene effettuato dopo creazione di un flap corneale a spessore parziale (130-160 μm). La costruzione del flap può essere effettuata avvalendosi di 2 differenti tecnologie:

1. Microcheratomo
2. Laser a femtosecondi

Nel primo caso un anello di suzione viene posizionato e successivamente applicata una forza di suzione che elevando la pressione intraoculare a valori prossimi ai 65 mmHg, permette una perfetta appianazione, adesione e scorrimento del piatto e della lama del microcheratomo, garantendo la creazione di flap di elevata precisione.

Tale tecnica non è, però, scevra da complicanze intraoperatorie quali flaps irregolari, incompleti, *buttonholes* (occhielli) (Fig. 11) e *free cap flaps* (*lembi liberi*)⁴⁵.

Il laser a femtosecondi elimina questi rischi consentendo la creazione di flaps più sottili e privi di irregolarità morfologiche oltre a ridurre il trauma

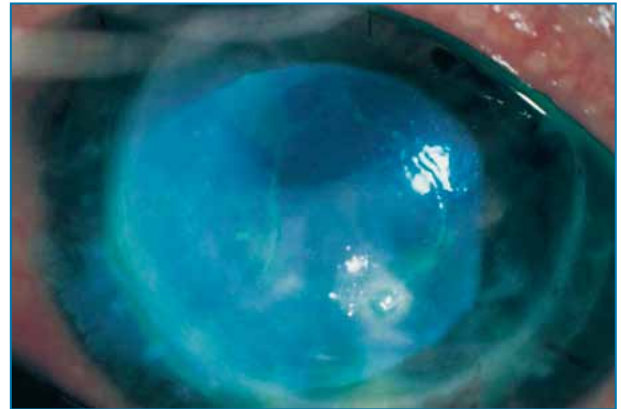


Fig. 11. "Buttonhole freecap" post LASIK (tratta da: Melki SA, Azar DT. LASIK complications: etiology, management and prevention Surv Ophthalmol. 2001 Sep-Oct;46(2):95-116)

matismo epiteliale^{46,47}. La tecnica di *Femto-LASIK* sarà oggetto di trattazione approfondita in un altro capitolo di questo volume.

La più temuta tra le complicanze flogistiche della LASIK è la cheratite lamellare diffusa (DLK) che insorge, seppur raramente, nelle fasi post-operatorie precoci⁴⁸.

Cheratomileusi laser subepiteliale (LASEK)

La tecnica LASEK, messa a punto alla fine degli anni '90 da Camellin, è stata proposta come alternativa a PRK e LASIK, incorporando i pregi di ciascuna delle due tecniche e riducendone allo stesso tempo i rischi intrinseci⁴⁹. La LASEK consente la creazione di un flap esclusivamente epiteliale attraverso l'utilizzo di un apposito trapano in grado di effettuare un taglio circolare di 70 μm di profondità attraverso l'epitelio. Successivamente viene applicata una soluzione alcolica al 20% sulla superficie corneale per 30-40 secondi che consentirà il successivo sollevamento dei bordi del flap epiteliale per 280 gradi con una spatola. Il flap verrà dolcemente "arrotoolato" su sé stesso verso le ore 12 mediante una specifica spatola "a zappa" e riposizionato nella sede originaria dopo l'ablazione laser degli strati sottostanti. Da quanto appena detto, quindi, i vantaggi teorici della LASEK sono:

- possibilità di applicazione anche in presenza di cornee sottili
- possibilità di ritrattamento
- eliminazione delle complicanze legate al flap
- ridotto dolore post operatorio

- recupero visivo rapido
- ridotto rischio di haze

Cheratomileusi laser epiteliale (epi-LASIK)

Nel 2003, Pallikaris et al. hanno proposto una variante della LASEK, nota come epi-LASIK^{50,51,52}, che si avvale dell'utilizzo di un particolare dissettore meccanico motorizzato per la separazione dell'epitelio dallo stroma sottostante. Evitando l'applicazione della soluzione alcolica nonché la dissezione manuale dello stroma corneale, è possibile ottenere un taglio preciso, standardizzato e ripetibile.

Complicanze flogistiche della chirurgia refrattiva corneale laser assistita

Le complicanze infiammatorie legate alla chirurgia corneale possono essere suddivise in:

- complicanze comuni a tutte le tecniche
- complicanze specifiche di una determinata tecnica.

Tra le complicanze comuni occorre distinguere:

- flogosi infettive
- flogosi sterili

Flogosi infettive

Il rischio infettivo in chirurgia oftalmica è comune a qualsiasi procedura invasiva sul bulbo oculare. Stabilire la percentuale di rischio infettivo nelle procedure refrattive fotoablative risulta arduo a causa dell'elevato numero di diagnosi non corrette e della mancanza di precisi dati di laboratorio. In generale, il rischio atteso è basso e compreso tra 0,1 ed 1 caso su 10.000 con una prevalenza maggiore per la tecnica di PRK⁵³ rispetto alla LASIK^{54,55} (dopo la quale in casistiche europee su oltre 200.000 procedure l'incidenza è stimata nell'ordine dello 0,035%^{56,57}), ciò a causa del ritardo di rigenerazione epiteliale tipico della PRK⁵⁸. Un recente studio retrospettivo multicentrico condotto in Spagna su un totale di 18.651 occhi ha evidenziato un'incidenza dello 0,2%⁵⁹. Il numero limitato di infezioni post chirurgiche è essenzialmente dovuto all'adozione di misure pro-

filattiche comuni a tutti i protocolli pre- ed intraoperatori:

- trattamento di eventuali processi infettivi/flogistici pre-esistenti
- valutazione del film lacrimale
- valutazione di patologie sistemiche concomitanti⁶⁰ (diabete mellito⁶¹, infezione da HIV, etc)
- sospensione dell'utilizzo delle LAC almeno 2 settimane prima dell'intervento in via precauzionale
- profilassi antibiotica preoperatoria
- misure di antisepsi intraoperatoria

Nonostante tutte le precauzioni adottabili, il rischio infettivo è comunque presente. Inoltre, il rischio di sviluppare una forma di flogosi infettiva bilaterale è maggiore nei pazienti candidati alla chirurgia refrattiva laser poiché nella quasi totalità dei casi l'intervento viene effettuato in entrambi gli occhi in un'unica seduta^{62,63,64}.

L'utilizzo ampiamente diffuso di antibiotici topici nella profilassi preoperatoria, pur concorrendo alla riduzione delle infezioni postoperatorie da parte di germi comuni (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Haemophilus Influenzae*) non garantisce la copertura da agenti infettivi meno frequenti (*Adenovirus*⁶⁵, *Herpes Simplex* – Fig. 12, Miceti^{66,67}, **No-cardia**²³, **Acanthamoeba**⁶⁸, *Serratia spp.*⁶⁹, Micobatteri atipici^{70,71}) (Figg. 13-14) o farmaco resistenti^{26,72,73}, che talvolta agiscono in maniera sinergica tra loro determinando quadri misti particolarmente insidiosi. In genere le flogosi che si mani-

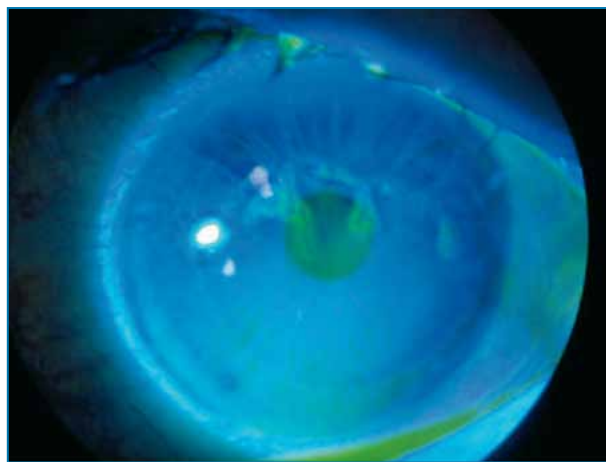


Fig. 12. Cheratite periferica da Herpes Simplex post-LASIK (tratta da: Kamburoglu G, Ertan A. Peripheral herpes simplex keratitis following LASIK. J Refract Surg. 2007 Oct;23(8):742-3).



Fig. 13. Cheratite Fungina (tratta da: Taylan Sekeroglu H, Erdem E, Yar K et al. A rare devastating complication of LASIK: bilateral fungal keratitis. J Ophthalmol.2010;2010:450230).

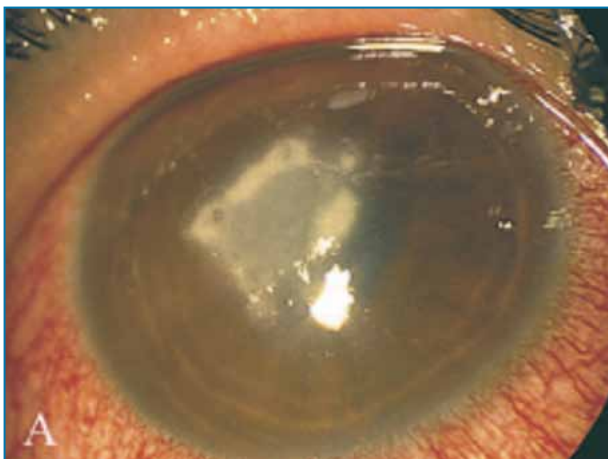


Fig. 14. Cheratite da Nocardia (tratta da: Faramarzi A, Feizi S, Javadi MA et al. Bilateral nocardia keratitis after photorefractive keratectomy. J Ophthalmic Vis Res. 2012 Apr;7(2):162-6).

festano entro la prima settimana dall'intervento sono sostenute da germi Gram +, mentre quelle che si palesano tra la seconda e la terza settimana postoperatorie sono principalmente causate da Micobatteri e raramente da Miceti⁷⁴.

I pazienti con infezione in atto lamentano dolore, sensazione di corpo estraneo, fotofobia, offuscamento visivo ed arrossamento oculare, sintomi che difficilmente consentono un orientamento diagnostico di tipo eziologico.

I segni d'infezione, in parte sovrapponibili a quelli delle cheratiti infettive comuni, sono: epifora, secrezione, iperemia congiuntivale con rinforzo pericheratico, reazione in camera anteriore fino allo stadio di ipopion, difetti epiteliali più o meno ampi (specie dopo PRK). Nel caso della tecnica

LASIK, ai segni appena citati, possono associarsi edema e/o separazione del flap, infiltrati corneali settici, flogosi dell'interfaccia (che può essere spesso confusa con una cheratite lamellare diffusa - DLK) e *melting* del flap.

In genere, nel sospetto di un processo infettivo post-LASIK, non è auspicabile l'instaurazione di una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro poiché l'infezione da parte di microrganismi insensibili all'antibiotico utilizzato e la presenza di un processo settico "sequestrato" al di sotto del flap (responsabile di una difficoltosa penetrazione dell'antibiotico stesso) potrebbero contribuire ad un rapido peggioramento del quadro clinico. Tale situazione può risultare ancor più grave nei casi d'infezione fungina in cui la penetrazione corneale dei farmaci antimicotici risulta già di per sé difficoltosa⁷⁵.

In questi casi, come descritto in letteratura⁷⁶, occorre effettuare un sollevamento del flap seguito da *scraping* corneale (necessario per l'identificazione del germe responsabile del processo infettivo), abbondante irrigazione con antibiotici e riposizionamento del flap in sede. Nei rari casi di ulcere estese, resistenti alla terapia, possono rendersi necessari prelievo bioptico o rimozione dell'intero flap a scopo diagnostico e terapeutico.

Flogosi sterili

Le flogosi sterili in pazienti sottoposti a chirurgia refrattiva laser assistita sono:

- **Infiltrati corneali sterili**
- **Haze**

▪ Infiltrati corneali sterili

Gli infiltrati corneali sterili, in genere periferici, sono processi infiammatori non infettivi localizzati, determinati dall'attivazione di una risposta immune indotta dal traumatismo chirurgico corneale. Il processo di cicatrizzazione corneale induce la produzione di numerose citochine pro-infiammatorie (IL-1, TNF α , IL-4, etc), l'attivazione del sistema del complemento ed il successivo richiamo di leucociti dal letto capillare perilimbare e dal film lacrimale, responsabili della formazione di immunocomplessi nello stroma corneale⁷⁷. Tale meccanismo presenta caratteristiche comu-

ni alle Ulcere Catarrali Marginali indotte da una reazione d'ipersensibilità alle tossine Stafilocociche⁷⁸.

Lo sviluppo d'infiltrati corneali sterili in seguito a procedure refrattive corneali è ampiamente riportato in letteratura. Nella PRK, in particolare, la loro comparsa è stata correlata all'utilizzo post-operatorio di antinfiammatori non steroidei topici (FANS) in assenza di associazione con farmaci steroidei topici e all'ipossia indotta dall'applicazione di lenti a contatto terapeutiche al termine del trattamento^{79,80}. Infiltrati corneali periferici sono stati descritti anche dopo procedure LASIK con microcheratomo meccanico o laser^{81,82,83,84,85}.

Il paziente può essere asintomatico oppure lamentare una sintomatologia sfumata, ad esordio progressivo, con lacrimazione, dolenzia, sensazione di corpo estraneo, spesso senza disturbi del visus. Gli infiltrati si presentano in genere dopo la quinta giornata post-operatoria, sotto forma di lesioni singole o multiple, biancastre, rivestite, periferiche rispetto al margine del flap, separate dal limbus da tessuto intatto, associate a lieve iperemia congiuntivale. Spesso si evidenziano segni di disfunzione delle ghiandole di Meibomio, blefarite, seborrea.

Una corretta gestione degli infiltrati sterili prevede l'utilizzo di farmaci steroidi topici associati, in caso di sospetto infettivo, alla terapia antibiotica locale. La terapia steroidea sistemica può essere presa in considerazione in presenza di una ridotta risposta alla terapia topica.

▪ Haze

La definizione comunemente accettata per *haze* è un'opalescenza subepiteliale stromale, frutto di una reazione flogistica indotta dal trauma chirurgico a carico dell'epitelio e dello stroma corneale⁸⁶ (Fig. 15).

Tale opacità compare in genere alcune settimane dopo il trattamento, raggiunge una fase di stabilizzazione e gradualmente tende a dissolversi. La maggior parte degli *haze* è comunque di entità tale da non essere percepita dal paziente, non interferendo con la funzione visiva.

La complessa cascata che induce la formazione di un *haze* trae origine dall'interruzione della membrana basale dei cheratociti: tale evento determi-



Fig. 15. Moderato Haze corneale post-PRK.

na l'apoptosi dei cheratociti nel sito sottoposto a fotoablazione e la successiva migrazione centripeta da parte dei cheratociti periferici integri. La produzione di citochine ed altri fattori umorali (TGF- β ⁸⁷, PDGF⁸⁸) determina la trasformazione dei cheratociti in fibroblasti e la loro successiva differenziazione in miofibroblasti, cellule dotate di attività contrattile intrinseca, altamente riflettenti⁸⁹, responsabili della deposizione di matrice extracellulare e di fibre collagene anomale nello stroma corneale⁹⁰.

I fattori di rischio per lo sviluppo di *haze* corneali sono:

- tecnica chirurgica (l'incidenza di *haze* è nettamente superiore nella PRK rispetto alla LASIK)^{91,92}
- profondità e diametro dell'area trattata (proporzionali all'entità dell'ametropia)⁹³
- inclinazione della cicatrice rispetto al profilo di ablazione⁹⁴
- durata del processo di cicatrizzazione
- irregolarità della superficie stromale dopo trattamento
- integrità della membrana basale
- ablazione della membrana di Bowman
- livelli di TGF- β nel film lacrimale

Il rischio di sviluppare *haze* corneale dopo PRK non è modificato dal tipo di tecnica utilizzata per la disepitelizzazione (meccanica o alcolica)⁹⁵.

Numerosi studi sono stati condotti sulla prevenzione della comparsa degli *haze*. Allo stato attuale, l'utilizzo intraoperatorio della Mitomicina C (MMC) rappresenta la tecnica più efficace⁹⁶. Essa è in grado di controllare il processo di cicatrizza-

zione corneale inducendo un blocco della differenziazione dei miofibroblasti e la loro apoptosi. Recentemente, tra i numerosi protocolli di applicazione, ne è stato proposto uno che prevede l'applicazione topica intraoperatoria di MMC allo 0,02% per soli 5 secondi, al fine di prevenire lo sviluppo di *haze* riducendo le possibili complicanze legate all'utilizzo del farmaco stesso⁹⁷; il ruolo della MMC appare, infatti, controverso in seguito alla descrizione in letteratura di casi di melting corneale tardivo e cheratectasia.

Nel post-operatorio numerose sono le terapie proposte tanto nella clinica comune quanto in laboratorio: steroidi topici⁹⁸, FANS topici, antimetaboliti (Ciclosporina A^{54,99}), fattori di crescita, inibitori della plasmina¹⁰⁰. Alternativamente il ritrattamento laser ampliando l'area precedentemente fotoablata, associato all'utilizzo intraoperatorio di MMC, ha fornito risultati positivi nella gestione dell'*haze* post PRK¹⁰¹.

Complicanze specifiche della tecnica LASIK

Cheratite lamellare diffusa (DLK)

La cheratite lamellare diffusa o "Sabbia del Sahara" è una complicanza infiammatoria non comune della tecnica LASIK che si manifesta nel periodo post-operatorio precoce (Fig. 16). Descritta per la prima volta al meeting dell'American So-

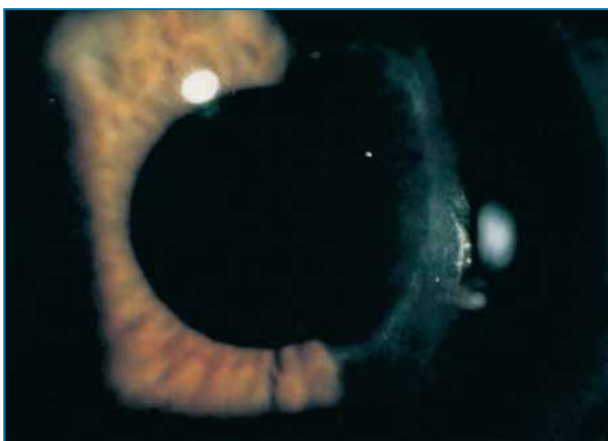


Fig. 16. Cicatrizzazione stromale post-LASIK (tratta da: Melki SA, Azar DT. LASIK complications: etiology, management, and prevention *Surv Ophthalmol*. 2001 Sep-Oct;46(2):95-116)

ciety of Caratarct and RefractiveSurgery (ASCRS) del 1997, essa può determinare una cicatrizzazione corneale con permanente compromissione del visus.

La DLK può presentarsi sporadicamente o in forma epidemica¹⁰². Un recente report Neo Zelandese ha evidenziato 49 casi di DLK su un totale di 522 procedure LASIK (9,4%)¹⁰³, mentre uno studio Canadese ha riscontrato su un totale di 72mila LASIK effettuate dal 2000 al 2002 un'incidenza dello 0,67% di DLK¹⁰⁴.

Il processo flogistico responsabile della DLK trae origine dal flap corneale, ma la patogenesi rimane tuttora argomento di ricerca: alcuni autori hanno ipotizzato l'origine della DLK nella contaminazione della strumentazione chirurgica (talco, frammenti metallici, inchiostro di penne dermografiche⁵⁸, etc), altri in una risposta da ipersensibilità ad antigeni batterici, altri ancora nella presenza di difetti epiteliali al momento dell'intervento. Il riscontro di casi di DLK in cornee sottoposte a trattamento con laser a femtosecondi ha messo in discussione alcune di queste ipotesi¹⁰⁵.

Dal punto di vista clinico, la DLK viene classificata in 4 stadi:

Stadio 1. Cellule bianche granulari alla periferia del flap, lontano dall'asse visivo

Stadio 2. Cellule bianche granulari sull'asse visivo (stadio "Sabbia del Sahara")

Stadio 3. Aggregati di cellule bianche, dense sull'asse visivo con parziale trasparenza della periferia

Stadio 4. Cheratite lamellare severa

Il primo stadio si presenta in genere precocemente, al primo giorno postoperatorio ed è solitamente un processo facilmente controllabile con la terapia topica. Lo stadio 2 compare tra il secondo ed il terzo giorno postoperatorio ed è determinato dalla migrazione centripeta delle cellule infiammatorie. Lo stadio 3 è responsabile di un soggettivo calo del visus e, se non prontamente trattato, conduce alla cicatrizzazione corneale. In questo stadio gli aggregati cellulari potrebbero localizzarsi inferiormente per effetto della forza di gravità. L'ultimo stadio può condurre al melting della lamella ed alla cicatrizzazione corneale permanente.

L'approccio terapeutico a base di colliri cortico-

steroidi¹⁰⁶ consente un efficace trattamento degli stadi 1 e 2 con un minimo rischio di complicanze permanenti. La terapia del terzo stadio prevede l'utilizzo aggressivo di steroidi topici e sistemici. Essa prevede, inoltre, il sollevamento e l'irrigazione del flap con abbondante soluzione salina bilanciata ed il successivo riposizionamento in sede. Nei rari casi di DLK al quarto stadio, sollevamento e irrigazione sono di scarso beneficio in quanto è stato dimostrato che l'ulteriore manipolazione del tessuto colliquato non migliora la prognosi visiva¹⁰⁷.

La prevenzione della DLK prevede l'eliminazione o quantomeno la limitazione dei fenomeni di contaminazione (uso di guanti privi di talco, eliminazione di residui metallici o di lubrificante dal microcheratomo, abbondante lavaggio del letto con BSS, applicazione intraoperatoria topica di desametasone sul letto stromale¹⁰⁸) e l'instaurazione precoce della terapia steroidea domiciliare.

Cheratite stromale interlamellare indotta dalla pressione (PISK)

La Cheratite stromale interlamellare indotta dalla pressione (PISK) è un'entità descritta inizialmente nei primi anni duemila in pazienti recentemente sottoposti a trattamento LASIK^{109,110}. Essa è caratterizzata da un ipotono oculare paradossale rilevato alla tonometria ad appianazione in pazienti con ipertono acuto indotto dalla terapia steroidea post chirurgica, che prontamente regredisce dopo interruzione della stessa¹¹¹. L'origine della PISK è da ricercare nell'accumulo e sequestro di fluido a livello dell'interfaccia flap/letto stromale, che è responsabile della rilevazione di valori to-

nometrici inferiori a quelli effettivamente presenti. La genesi flogistica di questa rara complicanza post-LASIK non è dimostrata. Il termine "cheratite" è unicamente utilizzato a scopo descrittivo, per indicare un processo patologico che condivide numerosi aspetti clinici con la Cheratite Lamellare Diffusa (DLK). Tale somiglianza contribuisce ad una diagnosi spesso tardiva ed all'instaurazione di una terapia (steroidi topici) priva di alcun beneficio e responsabile essa stessa di ulteriore peggioramento del quadro.

I pazienti affetti da PISK lamentano un calo del visus progressivo dopo la prima settimana post-operatoria, sebbene siano descritte in letteratura forme ad esordio tardivo¹¹², che non regrediscono con l'instillazione ad alto dosaggio di colliri corticosteroidi. L'esame alla lampada a fessura permette, talvolta, di evidenziare l'accumulo di fluido opalescente al di sotto del flap corneale. Numerosi casi di PISK o quadri PISK-like sono stati descritti in letteratura^{113,114,115} ed in ciascuno di essi la riduzione o sospensione della terapia steroidea topica ha consentito il controllo della sintomatologia ed indotto un miglioramento delle condizioni cliniche. Nei casi sinora descritti l'ipertono oculare si è mostrato refrattario ai farmaci ipotonizzanti¹¹⁶. Ulteriori progressi potranno essere ottenuti dalla comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari che intervengono nella genesi di questa insidiosa complicanza post-operatoria della chirurgia LASIK.

Per approfondimenti vedi i capp. 5.3 e 5.4, dedicati alla trattazione monotematica delle tecniche di chirurgia refrattiva con laser ad eccimeri e con laser a femtosecondi.

Flogosi corneale e Cross-Linking

Salvatore Cillino, Alessandro Alfano

Il cross-linking corneale (CXL) con riboflavina e Raggi Ultravioletti A (UVA) è una tecnica che utilizza la riboflavina come fotosensibilizzatore e la radiazione UVA. Attraverso una reazione fotodinamica induce la formazione di legami covalenti intra- e interfibrillari che rafforzano il collagene corneale^{117,118} e ne aumentano la resistenza alla degradazione enzimatica¹¹⁹. Tale metodica parachirurgica, originariamente introdotta da Theo Seiler nel 1997^{120,121} come metodica epithelium-off per la terapia delle ectasie corneali (su tutte il cheratocono), ha visto negli anni un ampliamento delle varianti, con l'introduzione della metodica epithelium-on (trans-epiteliale, CXL-TE), e delle indicazioni terapeutiche, estese anche alle ulcere corneali e alle cheratopatie bollose.

Sebbene sia da considerarsi estremamente sicuro, le flogosi postoperatorie sia a breve che a lungo termine sono descritte in letteratura, siano esse a patogenesi infettiva o meno.

- **Dolore:** può essere anche molto intenso nonostante la terapia antinfiammatoria topica e per os. È massimo entro i primi 3 giorni, salvo poi diminuire significativamente dopo ogni singolo giorno. Sembra che intensità del dolore ed età del paziente siano significativamente correlati¹²².
- **Infezioni** (Figg. 17-18): le flogosi a patogenesi

infettiva sono rare. Ciò è da attribuirsi allo sviluppo trans epiteliale della metodica, che risparmiando l'epitelio corneale non intacca il *defensive wall* primaria difesa corneale, ma anche in quanto il CXL tramite l'irradiazione UVA, non solo danneggia i cheratociti, ma anche funghi e batteri. Ciononostante, l'utilizzo di steroidi topici e lenti a contatto postoperatori, la disepitelizzazione corneale (metodica epithelium-off), la diffusione di patogeni sempre più resistenti e le (talvolta) scarse abitudini igieniche dei pazienti, favoriscono l'insorgenza delle infezioni e della flogosi da essa causata:

- **cheratiti batteriche** (Figg. 19-20) da *E. coli*¹²³, *Staphylococcus sp.*¹²⁴, *Streptococcus sp.*¹²⁵, *Pseudomonas sp.*¹²⁶ e polimicrobiche⁴.
- **cheratiti erpetiche** anche in pazienti con anamnesi negativa per precedenti episodi ed assenza di opacità corneali preoperatorie^{127,128} o riattivazioni di infezioni latenti (l'esposizioni all'irradiazione UVA sembrerebbe fungere la *trigger*, mentre la disepitelizzazione e l'uso di steroidi postoperatori sarebbero fattori di rischio)¹²⁹.
- **cheratiti da *acanthamoeba***¹³⁰.
- **Scompenso endoteliale:** la soglia oltre la quale è dimostrato un danno endoteliale è di 0,35 mW/cm² (ep-off) che è approssimativamen-



Figg. 17-18. Infiltrati stromali 4 giorni post CXL (sinistra) e minima opacità residua a 5 mesi dal trattamento(destra) (tratta da: Pérez-Santonja JJ, Artola A, Javaloy J, Alió JL, Abad JL. Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg.2009 Jun;35(6):1138-40).



Figg. 19-20. Infiltrati paracentrali stromali 3 giorno dopo CXL (sinistra) e risoluzione degli infiltrati con cicatrizzazione stromale avascolare 10 settimane post trattamento (destra) (tratta da: Pollhammer M, Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. J CataractRefractSurg. 2009 Mar;35(3):588-9).

te il doppio rispetto ai $0,18 \text{ mW/cm}^2$ che raggiungono l'endotelio usando il protocollo raccomandato¹³¹. Il trattamento è, inoltre, diretto ai $250\text{-}350 \mu\text{m}$ anteriori dello stroma corneale (ep-off). Ciononostante esistono in letteratura casi di scompenso endoteliale con edema corneale progressivo esitato a bolla epiteliale in assenza di positività alla PCR per patogeni, richiedente cheratoplastica perforante¹³² e di edema persistente nell'1,4% dei casi con un follow-up di 14 ± 4 mesi¹³³, come pubblicato da Sharma et al.

- **Haze corneale:** in uno studio retrospettivo del 2009 su 163 occhi di 127 pazienti Raiskup et al. dopo un anno di follow-up notano un'incidenza di haze corneale dell'8,6% dei casi, individuando, quali fattori predisponenti, lo stadio del cheratocono (in accordo con la classificazione di Krumeich), l'elevata curvatura corneale (k-value) e il ridotto spessore corneale¹³⁴. L'haze post-PRK differisce da quello post-CXL per quanto riguarda il livello di profondità: mentre il primo è strettamente sub-epiteliale, il secondo si estende nello stroma anteriore ad una profondità media di $300 \mu\text{m}$, essendo, di fatto, associato alla profondità del CXL nello stroma e all'ammontare della perdita di cheratinociti^{135,136,137}.

Greenstein et al. hanno valutato l'evoluzione naturale dell'haze quantificandolo obiettivamente con Pentacam Scheimpflug e lampada a fessura: è massimo al primo mese, raggiunge la fase di plateau al terzo mese e decresce

significativamente fra il terzo e il dodicesimo mese. Le modificazioni dell'haze non sembrerebbero, comunque, correlare con il risultato finale della procedura.

- **Cheratite:** Koppen et al. in un articolo del 2009 riportano la comparsa di una severa cheratite (iniezione ciliare, globuli bianchi in camera anteriore, precipitati cheratici centrali, multipli infiltrati biancastri all'interno e sul bordo dell'area sottoposta a CXL) a 24 ore di distanza dall'esecuzione della procedura, in 4 casi (su un totale di 117 occhi trattati) in assenza di positività verso batteri e Herpes virus all'esame del prelievo di acqueo esitata in due dei quattro casi in cicatrice corneale e calo permanente della BCVA¹³⁸.
- **Infiltrati corneali sterili:** Angunawela et al. propongono che gli infiltrati corneali sterili si verificano quale risultato di una aumentata risposta immunitaria cellulo-mediata nei confronti di antigeni stafilococcici depositati ad alte concentrazioni in aree di "stagnazione" del secreto lacrimale. L'infiltrazione sterile post-CXL potrebbe essere dovuta ad un deposito di antigeni in aree di stasi lacrimale al di sotto della lente a contatto terapeutica¹³⁹. Mangioris et al. riportano nell'immediato postoperatorio di un paziente la comparsa di 11 infiltrati nello stroma profondo, con colture negative, ancora evidenti dopo due mesi dalla comparsa e propongono quale causa una individuale reazione di ipersensibilità alla riboflavina o alla radiazione UVA nello stroma anteriore¹⁴⁰.

Bibliografia

- Buxton JN, Norden RA. Adult penetrating keratoplasty. Indications and contraindications. In: Corneal Surgery: Theory, Technique, and Tissue. FS Brightbill, ed. St. Louis, MO: C.V. Mosby Co.; 1986; Ch. 6, pp.129-140.
- Ing JJ, Ing HH, Nelson LR et al. Ten-years postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998; 105: 1855-65.
- Waldock A, Cook SD. Corneal transplantation: how successful are we? *British Journal of Ophthalmology* 2000; 84: 813-15.
- Maguire MG et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS). *Ophthalmology* 1994; 101: 1536-47.
- Völker-Dieben HJ, Claas FH, Schreuder GM et al. Beneficial effect of HLA-DR matching on the survival of corneal allografts. *Transplantation*. 2000 Aug 27;70(4):640-8.
- Wagoner MD, Ba-Abbad R, Al-Mohaimeed Met al. King khaled Eye Specialist Hospital Corneal Transplant Study Group. Postoperative complications after primary adult optical penetrating keratoplasty: prevalence and impact on graft survival. *Cornea* 2009, May; 28(4): 385-94.
- Bor E, Kremer I. Endophthalmitis and wound dehiscence following late removal of penetrating keratoplasty sutures. *Ophthalmic Surg Laser Imaging*.2011 May- Jun; 42(3):234-40.
- Sonavane A, Sharma S, Gangopadhyay N, Bansal AK. Clinico-microbiological correlation of suture-related graft infection following penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jan;135(1):89-91.
- Thiel H-J. Signs and symptoms of corneal graft rejection. IN: Zierthut et al. *Immunology of corneal transplantation*. 1994 Butterworth-Heinemann.
- Guilbert E, Laroche L, Borderie V. Rejection of corneal allografts. *J Fr Ophthalmol*. 2011 May;34(5):331-48.
- Constantinou M, Jhanji V, Vajpayee RB. Clinical and microbiological profile of post-penetrating keratoplasty infectious keratitis in failed and clear grafts. *Am J Ophthalmol*. 2013 feb; 155(2): 233-237.
- Sun YJ, Li AP, Pan ZQ et al. Systematic review of penetrating keratoplasty rejection treated by immunosuppressants. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2010 Dec;46(12):1122-7.
- Urrets-Zavalía A. Fixed dilated pupil, iris atrophy and secondary glaucoma: a distinct clinical entity following penetrating keratoplasty for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1963;56:257-65.
- Minasian M, Ayliff W. Fixed dilated pupil following deep lamellar keratoplasty (Urrets-Zavalía syndrome) *Br J Ophthalmol* 2002;86:115-116.
- Russell HC, Srinivasan S. Urrets-Zavalía syndrome following Descemet's stripping endothelial keratoplasty triple procedure. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011 Jan;39(1):85-7.
- Niknam S, Rajabi MT. Fixed dilated pupil (Urrets-Zavalía syndrome) after deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 2009 Dec;28(10):1187-90.
- Moorthy S, Graue E, Jhanji V et al. Microbial keratitis after penetrating keratoplasty: impact of suture. *Am J Ophthalmol*. 2011. Aug;152(2):189-194.
- Basak SK, Deolekar SS, Mohanta A et al. Bacillus cereus infection after Descemet stripping endothelial keratoplasty. *Cornea* 2012 Sep;31(9): 1068-70.
- Constantinou M, Jhanji V, Vajpayee RB. Clinical and microbiological profile of post-penetrating keratoplasty infectious keratitis in failed and clear grafts. *Am J Ophthalmol*. 2013 feb; 155(2): 233-237.
- Sharma N, Agarwal PC, Kumar CS et al. Microbial keratitis after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Eye contact lens* 2011 sep;37(5):320-322.
- Zarei - Ghanavati S, Sedaghat MR, Ghavami-Shahri A. Acute Klebsiella Pneumoniae interface keratitis after deep anterior lamellar keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*.2011 Jan; 55(1):74-6.
- Garg S, Said B, Farid M et al. Prevalence of positive microbiology results from donor cornea tissue in different methods of corneal transplantation. *Cornea*. 2013 feb;32(2):137-40.
- Keyhani K, Seedor JA, Sah MK. The incidence of fungal keratitis and endophthalmitis following penetrating keratoplasty. *Cornea* 2005; 24:288-91.
- Wilhelmus KR. Epidemiology of ocular infections. In: Baum J, Lieaesang TJ, eds. *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*, vol 2. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins,1998; 1-46.
- Avunduk AM, Beuerman RW, Varnell ED, et al. Confocal Microscopy of aspergillus fumigates keratitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 409-10.
- Chew AC, Metha JS, Li L, et al. Fungal endophthalmitis after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: a case report. *Cornea* 2010; 29: 346-9.
- Garg S, Said B, Farid M, Steinert RF. Prevalence of positive microbiology results from donor cornea tissue in different methods of corneal transplantation. *Cornea*. 2013 feb;32(2):137-40.
- Ortiz-Gomariz A, Higuera-Esteban A, Gutierrez-Ortega AR, et al. Late -onset Candida keratitis after Descemet Stripping automated endothelial keratoplasty: clinical and confocal microscopic report. *Eur J Ophthalmol* 2011:1-8.
- Bahadur AE, Bozkurt TK, Kutan SA et al. Candida interface keratitis following deep anterior lamellar keratoplasty. *Int Ophthalmol*.2012 Aug;32(4):383-6.
- Bahadur AE, BozkurtTK,Kutan SA, et al. Candida interface keratitis following deep anterior lamellar keratoplasty. *Intophthalmolog* 2012 ago,32(4): 383-6.
- Stavridis E, Gatziofous Z, Hasenfus A et al. Ping-pong transmission of herpes simplex virus 1 following corneal transplantation. *Ophthalmologie*.2012 Oct;109(10):1017-21.
- Wakimasu K, Sotozono C, Shimizu Y et al. A retrospective analysis of infection after corneal transplantation. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*.2004 Jun;108(6):354-8.
- Rishi E, Rishi P, Sengupta S et al. Acute postoperative Bacillus cereus endophthalmitis mimicking toxic anterior segment syndrome. *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):181-5.
- Fasolo A, Capuzzo C, Fonea M et al. Cortes Study Group. Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty: 5-years follow - up from the corneal transplant epidemiological study. *Cornea*. 2011 dec,30(12) : 1328-35.
- Blavin J, Sauer A, Saleh M, et al. *A J Ocul Pharmacol ther*.2012 aug;28(4): 428-32.
- McDonnell PJ: Emergence of refractive surgery. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:1119-20.
- Singapore Ministry of Health. Laser refractive surgery. MOH Clinical Practice Guidelines 4/2001. Singapore: Singapore Ministry of Health; 2001 Jul 27.

38. Srinivasan, R. (1986) Ablation of polymers and biological tissues by ultraviolet laser. *Science* 234:559–565.
39. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. *Am. J. Ophthalmol.* 1983 Dec;96(6):710-5.
40. Marshall, J. et al. Photoablative re-profiling of the cornea using an excimer laser: Photorefractive keratectomy. *Lasers Ophthalmol.* 1986; 1:21–48.
41. Seiler T, Bende T, Wollensak J. Correction of astigmatism with the Excimer laser. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1987 Sep;191(3):179-83.
42. Wang DM, Du Y, Chen GS, Tang LS et al. Transepithelial photorefractive keratectomy mode using SCHWIND-ESIRIS excimer laser: initial clinical results. 2012;5(3):334-337.
43. Sia RK, Ryan DS, Stutzman RD et al. Alcohol versus brush PRK: visual outcomes and adverse effects. *Lasers Surg Med.* 2012 Aug;44(6):475-81.
44. Alio JL, Artola A, Claramonte PJ et al. Complications of photorefractive keratectomy for myopia: two year follow-up of 3000 cases. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:619-26.
45. Sridhar MS, Rao SK, Vajpayee RB et al. Complications of laser-in-situ- keratomileusis. *Indian J Ophthalmol* 2002;50:265-282.
46. Farjo AA, Sugar A, Schallhorn SC et al. Femtosecond Lasers for LASIK Flap Creation: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2012 Nov 19.
47. Ozulken K, Cabot F, Yoo SH. Applications of femtosecond lasers in ophthalmic surgery. *Expert Rev Med Devices.* 2013 Jan;10(1):115-24.
48. Randleman JB, Shah RD. LASIK interface complications: etiology, management, and outcomes. *J Refract Surg.* 2012 Aug;28(8):575-86.
49. Camellin M. LASEK may offer the advantages of both LASIK and PRK. *Ocular Surgery News International* 1999; March.
50. Pallikaris IG, Katsanevaki VJ, Kalyvianaki MI et al. Advances in subepithelial excimer refractive surgery techniques: Epi-LASIK *Curr Opin Ophthalmol.* 2003 Aug;14(4):207-12.
51. Pallikaris IG, Naoumidi II, Kalyvianaki MI et al. Epi-LASIK: Comparative histological evaluation of mechanical and alcohol-assisted epithelial separation. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1496-501.
52. Katsanevaki VJ, Kalyvianaki MI, Kavroulaki DS et al. Epipolis laser in-situ keratomileusis: an evolving surface ablation procedure for refractive corrections. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:389-93.
53. Donnenfeld ED, O'Brien TP, Solomon R et al. Infectious keratitis after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology.* 2003 Apr;110(4):743-7.
54. de Oliveira GC, Solari HP, Ciola FB et al. Corneal infiltrates after excimer laser photorefractive keratectomy and LASIK. *J Refract Surg.* 2006 Feb;22(2):159-65.
55. Wroblewski KJ, Pasternak JF, Bower KS et al. (2006) Infectious keratitis after photorefractive keratectomy in the United States army and navy. *Ophthalmology* 2006 Apr;113:520–525.
56. Llovet F, de Rojas V, Interlandi E et al. Infectious keratitis in 204 586 LASIK procedures. *Ophthalmology.* 2010 Feb;117(2):232-8.e1-4.
57. Linke SJ, Richard G, Katz T. Infectious keratitis after LASIK--update and survey of the literature. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2011 Jun;228(6):531-6.
58. Alio JL, Artola A, Claramonte PJ et al. Complications of photorefractive keratectomy for myopia: two year follow-up of 3000 cases. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:619-26.
59. de Rojas V, Llovet F, Martínez M et al. Infectious keratitis in 18,651 laser surface ablation procedures. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Oct;37(10):1822-31.
60. Chou TY, Prabhu SP. Clinical course and management of postoperative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis in immunocompromised patients: two case reports. *ClinOphthalmol.* 2011; 5: 1789–1793.
61. Spadea L, Paroli MP. Laser refractive surgery in diabetic patients: a review of the literature. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1775-83.
62. Gimbel HV, van Westenbrugge JA, Penno EE et al. (1999) Simultaneous bilateral laser in situ keratomileusis: safety and efficacy. *Ophthalmology* 106:1461–1467, discussion 1467–1468.
63. Faramarzi A, Feizi S, Javadi MA, et al. Bilateral Nocardia Keratitis after Photorefractive Keratectomy *J Ophthalmic Vis Res* 2012; 7 (2): 162-166.
64. Linke SJ, Skevas C, Richard G et al. Bilateral *Achromobacter xylooxidans* keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Jun;36(6):1045-7.
65. Park SJ, Jang YS, Koh TH et al. Development of EKC after Eximer Laser Photorefractive Surgery and Subsequent Recurrence of EKC-like Keratitis. *Korean J Ophthalmol.* 2011 December; 25(6): 443–446.
66. Sun Y, Jain A, Ta CN. *Aspergillus fumigatus* keratitis following laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Oct;33(10):1806-7.
67. Jung SW, Kwon YA, Lee MK et al. Epidermophyton fungal keratitis following laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Dec;35(12):2157-60.
68. Arnalich-Montiel F, Almendral A, Arnalich F et al. Mixed *Acanthamoeba* and multidrug-resistant *Achromobacter xyloxidans* in late-onset keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Oct;38(10):1853-6.
69. Rahimi F, Hashemian MN, Khodabande A. *Serratia marcescens* keratitis after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Sep;35(9):1645-6.
70. Pacheco PA, Tam PM. Oral moxifloxacin and topical amikacin for *Mycobacterium abscessus* keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2010 May;36(5):843-6.
71. Fogla R, Rao SK, Padmanabhan P. Interface Keratitis due to *Mycobacterium fortuitum* following Laser In Situ Keratomileusis. *Indian J Ophthalmol* 2003;51:263-265.
72. Nomi N, Morishige N, Yamada N et al. Two cases of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis after Epi-LASIK. *Jpn J Ophthalmol.* 2008 Nov-Dec;52(6):440-3.
73. Magli A, Forte R, Rombetto L et al. Bilateral methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis following hyperopic photorefractive surgery. *Int Ophthalmol.* 2012 Feb;32(1):47-9.
74. Chang MA, Jain S, Azar DT. Infections following laser in situ keratomileusis: an integration of the published literature. *Surv Ophthalmol.* 2004 May-Jun;49(3):269-80.
75. Sridhar MS, Garg P, Bansal AK et al. *Aspergillus flavus* keratitis after laser in situ keratomileusis 2000;129:802-4.
76. Solomon R, Donnenfeld ED, Holland EJ et al. Microbial keratitis trends following refractive surgery: results of the ASCRS infectious keratitis survey and comparisons with prior ASCRS surveys of infectious keratitis following keratorefractive procedures. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Jul;37(7):1343-50.
77. Hong JW, Liu JJ, Lee JS et al. Proinflammatory chemokine induction in keratocytes and inflammatory cell infiltration into the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 Nov;42:2795–2803.

78. Lifshitz T, Levy J, Mahler O et al. Peripheral sterile corneal infiltrates after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005 Jul;31:1392–1395.
79. Teal P, Breslin C, Arshinoff S et al. Corneal sub-epithelial infiltrates following excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1995 Sep; 21:516–518.
80. Sher NA, Krueger RR, Teal P et al. (1994) Role of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the etiology of stromal infiltrates after excimer photorefractive keratectomy. *J Refract Corneal Surg*. 1994 Sep–Oct;10(5):587-8.
81. Lifshitz T, Levy J, Mahler O et al. Peripheral sterile corneal infiltrates after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jul;31(7):1392-5.
82. Lahners WJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Peripheral keratitis following laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 2003 Nov-Dec;19(6):671-5.
83. Ambrósio R Jr, Periman LM, Netto MV et al. Bi-lateral marginal sterile infiltrates and diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003 Mar-Apr;19(2):154-8.
84. Haw WW, Manche EE. Sterile peripheral keratitis following laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1999; Jan-Feb. 15:61–63.
85. Singhal S, Sridhar MS, Garg P. Bilateral peripheral infiltrative keratitis after LASIK. *J Refract Surg* 2005 Jul-Aug;21:402–404.
86. Fini ME, Stramer BM. How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. *Cornea* 2005 Nov;24:52–511.
87. Funderburgh JL, Funderburgh ML, Mann MM et al. Proteoglycan expression during transforming growth factor beta-induced keratocyte-myofibroblast transdifferentiation. *J Biol Chem* 2001 Nov 23;276(47):44173-8.
88. Kaur H, Chaurasia SS, de Medeiros FW et al. Corneal stroma PDGF blockade and myofibroblast development. *Exp Eye Res*. 2009 May;88(5):960-5.
89. Jester JV, Budge A, Fisher S et al. Corneal keratocytes: phenotypic and species differences in abundant protein expression and in vitro light-scattering. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005 Jul;46(7):2369-78.
90. Javier JA, Lee JB, Oliveira HB et al. Basement membrane and collagen deposition after laser subepithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy in the leghorn chick eye. *Arch Ophthalmol* 2006 May;124(5):703-9.
91. Mohan RR, Hutcheon AE, Choi R et al. Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res* 2003 Jan;76(1):71-87.
92. Rosman M, Alió JL, Ortiz D et al. Comparison of LASIK and photorefractive keratectomy for myopia from -10.00 to -18.00 diopters 10 years after surgery. *J Refract Surg*. 2010 Mar;26(3):168-76.
93. Rajan MS et al. Effects of ablation diameter on long-term refractive stability and corneal transparency after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 2006 Oct;113:1798–1806.
94. Corbett MC et al. Effect of ablation profile on wound healing and visual performance 1 year after excimer laser photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol* 1996 Mar;80:224–234.
95. de Medeiros FW, Mohan RR, Suto C et al. Haze development after photorefractive keratectomy: mechanical vs ethanol epithelial removal in rabbits. *J Refract Surg*. 2008 Nov;24(9):923-7.
96. Azar DT, Jain S. Topical MMC for subepithelial fibrosis after refractive corneal surgery. *Ophthalmology* 2001 Feb; 108:239–40.
97. Shojaei A, Ramezanzadeh M, Soleyman-Jahi S et al. Short-time mitomycin-C application during photorefractive keratectomy in patients with low myopia *J Cataract Refract Surg*. 2013 Feb;39(2):197-203.
98. Nien CJ, Flynn KJ, Chang M et al. Reducing peak corneal haze after photorefractive keratectomy in rabbits: prednisolone acetate 1.00% versus cyclosporine A 0.05%. *J Cataract Refract Surg*. 2011 May;37(5):937-44.
99. Filipec M, Phan TM, Zhao TZ et al. Topical cyclosporine A and corneal wound healing. *Cornea*. 1992 Nov;11(6):546-52.
100. O'Brart D.P et al. The effects of topical corticosteroids and plasmin inhibitors on refractive outcome, haze, and visual performance after photorefractive keratectomy. A prospective, randomized, observer-masked study. *Ophthalmology* 1994 Sep;101:1565–1574.
101. Raviv T et al. Mytomycin-C for post-PRK corneal haze. *J Cataract Refract Surg* 2000 Aug;26:1105–1106.
102. Javaloy J, Alió JL, El Kady B et al. Refractive outcomes and quality of vision related to an outbreak of diffuse lamellar keratitis. *J Refract Surg*. 2011 Nov;27(11):804-10.
103. Hadden OB, McGhee CN, Morris AT et al. Outbreak of diffuse lamellar keratitis caused by marking-pen toxicity. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jul;34(7):1121-4.
104. Bigham M, Enns CL, Holland SP et al. Diffuse lamellar keratitis complicating laser in situ keratomileusis: post-marketing surveillance of an emerging disease in British Columbia, Canada, 2000–2002. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Dec;31(12):2340-4.
105. de Paula FH, Khairallah CG, Niziol LM et al. Diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser flap creation. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Jun;38(6):1014-9.
106. Hoffman RS, Fine IH, Packer M. Incidence and outcomes of LASIK with diffuse lamellar keratitis treated with topical and oral corticosteroids. *J Cataract Refract Surg* 2003 Mar;29:451–456.
107. Linebarger EJ, Hardten DR, Lindstrom RL (2003) Diffuse lamellar keratitis: recognition and management. In: Buratto L, Brint SF (eds) *Custom LASIK surgical techniques and complications*. Slack, Thorofare, N.J., pp 745–750.
108. Ng EY, Thinaganar S, Kinsella F et al. Prophylaxis of diffuse lamellar keratitis with intraoperative interface steroids in LASIK. *J Refract Surg*. 2009 Mar;25(3):306-11.
109. Rehany U, Bersudsky V, Rumelt S. Paradoxical hypotony after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000 Dec;26:1823–1826.
110. Najman-Vainer J, Smith RJ, Maloney RK. Interface fluid after LASIK: misleading tonometry can lead to end-stage glaucoma [letter]. *J Cataract Refract Surg* 2000 Apr; 26:471–472.
111. Randleman JB, Shah RD. LASIK interface complications: etiology, management, and outcomes. *J Refract Surg*. 2012 Aug;28(8):575-86.
112. Lee V, Sulewski ME et al. Elevated intraocular pressure-induced interlamellar stromal keratitis occurring 9 years after laser in situ keratomileusis. *Cornea*. 2012 Jan;31(1):87-9.
113. Tourtas T, Kopsachilis N et al. Pressure-induced interlamellar stromal keratitis after laser in situ keratomileusis. *Cornea*. 2011 Aug;30(8):920-3.
114. Belin MW, Hannush SB, et al. Elevated intraocular pressure-induced interlamellar stromal keratitis. *Ophthalmology*. 2002 Oct;109(10):1929-33.
115. Galal A, Artola A, Belda I, et al. Interface corneal edema secondary to steroid-induced elevation of intraocular pressure simulating diffuse lamellar keratitis. *J Refract Surg* 2006 May;22:441–447.
116. Davidson RS, Brandt JD et al. Intraocular pressure-induced interlamellar keratitis after LASIK surgery. *J Glaucoma*. 2003 Feb;12(1):23-6.

117. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Mar;35(3):540-6.
118. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea.* 2004 Jul;23(5):503-7.
119. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res.* 2004 Jul;29(1):35-40.
120. Spörl E, Huhle M, Kasper M, Seiler T. [Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking]. *Ophthalmologe.* 1997 Dec;94(12):902-6.
121. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res.* 1998 Jan;66(1):97-103.
122. Ghanem VC, Ghanem RC, de Oliveira R. Postoperative pain after corneal collagen cross-linking. *Cornea.* 2013 Jan;32(1):20-4.
123. Pollhammer M, Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Mar;35(3):588-9.
124. Pérez-Santonja JJ, Artola A, Javaloy J et al. Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Jun;35(6):1138-40.
125. Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens. *Cornea.* 2009 May;28(4):474-6.
126. Sharma N, Maharana P, Singh G. Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: case report and review of literature. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Mar;36(3):517-20.
127. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Nov;33(11):1982-4.
128. Yuksel N, Bilgihan K, Hondur AM. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol.* 2011 Dec;31(6):513-5.
129. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Nov;33(11):1982-4.
130. Rama P, Di Matteo F, Matuska S, et al. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Apr;35(4):788-91.
131. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the Rabbit. *J Cataract Refract Surg.* 2003 Sep;29(9):1786-90.
132. Bagga B, Pahuja S, Murthy S, et al. Endothelial failure after collagen cross-linking with riboflavin and UV-A: case report with literature review. *Cornea.* 2012 Oct;31(10):1197-200.
133. Sharma A, Nottage JM, Mirchia K et al. Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2012 Dec;154(6):922-926.e1.
134. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2009 Sep;25(9):S824-8.
135. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S et al. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007 Aug;35(6):580-2.
136. Koller T, Mrochen M, T. Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Aug;35(8):1358-62.
137. Carr JD, Patel R, Hersh PS. Management of late corneal haze following photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 1995 May-Jun;11(3 Suppl):S309-13.
138. Koppen C, Vryghem JC, Gobin L et al. Keratitis and corneal scarring after UVA/riboflavin cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg.* 2009 Sep;25(9):S819-23.
139. Angunawela RI, Arnalich-Montiel F, Allan BD. Peripheral sterile corneal infiltrates and melting after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Mar;35(3):606-7.
140. Mangioris GF, Papadopoulou DN, Balidis MO et al. Corneal infiltrates after corneal collagen cross-linking. *J Refract Surg.* 2010 Aug;26(8):609-11.