

Cheratocono

Cause, segni, associazioni sistemiche e fattori di rischio

Dott.ssa Rita Mencucci
Dott.ssa Elisa Marziali

No financial interest

- Il cheratocono è una patologia **degenerativa non infiammatoria della cornea** di solito **bilaterale** e spesso asimmetrica che conduce a errori refrattivi (miopia e astigmatismo **irregolare**) con compromissione dell'acuità visiva e progressivo assottigliamento della cornea centrale e paracentrale.
- La progressione è **molto variabile** in ogni individuo.



- Colpisce in genere **adolescenti** durante la pubertà o giovani adulti fino alla **quarta decade** in un periodo compreso tra **12 e 35-40** anni in cui la malattia può progredire o arrestarsi spontaneamente.
- Prevalenza 1:2000 nella popolazione generale-recentemente contestato: prevalenza più alta in alcune zone del mondo*
- **Molto diversa a seconda delle zone!**



*Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases, Cornea 2015



Eziologia

- La causa del disordine corneale rimane **un enigma**
- Fattori ambientali riconosciuti: portatori di LAC, stropicciamento cronico, allergia oculare.
- Interazioni complesse tra fattori ambientali e genetici
- Fattori istochimici, biomeccanici, proteomici e di genetica molecolare il cui contributo non è ancora chiarito.
- Problematica legata allo studio di casi evoluti, con difficile discriminazione tra meccanismi primari ed effetti secondari infiammatori o degenerativi.

Davidson AE, Eye 2014

Eziologia

STRUTTURA E PROTEOMICA

- Una delle prime teorie è stata quella di un **primario insulto epiteliale**, con un rilascio di enzimi proteolitici che degradano il collagene stromale, indebolendo la cornea
- Irregolarità strutturali dell'epitelio.
- Tuttavia anche **rottture della Bowman** ed assottigliamento stromale.
- Anomali livelli di **proteoglicani**.
- Fluido lacrimale: >1500 proteine nelle lacrime, infiammazione gioca un ruolo.

Davidson AE, Eye 2014

CHERATOCONO PATOLOGIA INFIAMMATORIA?

- Si ipotizza che il cheratocono abbia eziologia infiammatoria: aumento IL-6 e TNF- α negli occhi con cheratocono subclinico mentre metalloproteinasi-9 è solo nei pz con malattia manifesta.
- Sorkhabi ha dimostrato che IL-10 che è antiinfiammatoria è diminuita.
- Aumenta collagenasi e gelatinasi aumento B catepsina: proteina lisosomiale che degrada la matrice.

McMonnies C, Optometry and Vision Science 2015

Eziologia

•BIOMECCANICA

- Lo stroma è formato essenzialmente da **collagene di tipo I** disposto in lamelle parallele.
- È formato da proteoglicani (glicosaminoglicani + proteine) e cheratociti che stabilizzano la matrice extracellulare.
- Nel KC il tessuto corneale è meno rigido.
- Le lamelle stromali sono minori di numero almeno nella regione del cono. Collagene degradato o redistribuito? Il collagene è disorganizzato, con alterazione del normale pattern di distribuzione
- Cheratociti anomali, up-regulation della proteolisi?

Eziologia

- **TEORIA ENZIMATICA:** KC è un assottigliamento stromale come risultato dell'aumento dell'espressione di **enzimi proteolitici e lisosomiali** e **diminuzione degli inibitori della proteasi** che portano a collagene alterato.
- **TEORIA DELL' ANORMALITA' DEI TESSUTI CONNETTIVI** associazione con patologie del tessuto connettivo. Cheratocono patologia dell'ectoderma: logica associazione con patologie tapetoretiniche .
- **TEORIA GENETICA:** Non è stato identificato un gene responsabile anche se è stata suggerita una predisposizione genetica. Aumento della frequenza in pz con sindrome di Down (**10-300 volte di piu!**). La più comune presentazione è sporadica in cui soltanto una minoranza di pz presentano ereditarietà autosomica dominante o recessiva.
- **TEORIA ORMONALE** manifestazioni durante l'adolescenza, peggioramento in gravidanza.
- **TEORIA "MECCANICA"**
- **CONVERGENCE OF MULTIPLE DISEASE PATHWAYS?**

EVOLUZIONE



- Si assiste di solito ad una **progressione abbastanza rapida** dell'astigmatismo che diviene progressivamente sempre più irregolare.
- Talora il cono può rimanere stabile per anni e poi **riprendere la sua "corsa"**.
- Se insorge tardivamente (dopo i 30 anni) l'evoluzione è di solito più lenta.

CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE

- Esistono diverse modalità di classificazione e stadiazione del cheratocono.
- In linea di massima è importante tenere conto dell'**evoluzione topografica** e di quella **clinica**.
- Prima stadiazione di Amsler (1938) basata su oftalmometria di Javal.
- Successivamente classificazione Krumeich e Merlin.
- Utile anche classificazione morfologica.

CLASSIFICAZIONE MORFOLOGICA

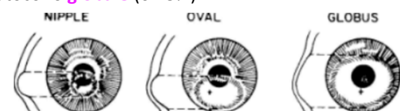
Basata sulla forma assunta dalla ectasia

Influenzata da:


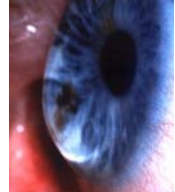

- Conformazione congenita fisiologica
- Pressione palpebra superiore
- Conformazione orbitaria
- Gradienti pachimetrici

Morfologie

- Cheratocono **rotondo** (84%)
- Cheratocono **ovale** (16%)
- Cheratocono **globale** (0.25%)

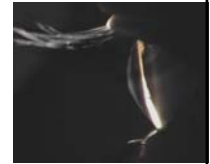


CLASSIFICAZIONE MORFOLOGICA

ROUND-NIPPLE CONE	OVAL-SAGGING CONE	GLOBUS
		
<ul style="list-style-type: none"> ✓ diametro ≤ 5 mm ✓ centrale o paracentrale (quadrante infero-nasale) ✓ correzione con lenti a contatto relativamente facile 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ diametro > 5mm ✓ paracentrale (quadrante infero-temporale) ✓ idrope corneale, graffi, difficoltà nel portare lac ✓ correzione con lenti a contatto più difficile 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 75% della cornea ✓ correzione con lenti a contatto difficile e limitata ad una piccola percentuale dei casi.

STADIAZIONE

- Miopia e/o astigmatismo
- Curvatura corneale **K reading max**
- Pachimetria
- Cicatrici corneali
- Età
- Visus
- Microscopia confocale



STADIAZIONE

- **Semeiologica** : Amsler, Rama, Merlin, Krumeich
- **Dinamica** : Rapizzi-Caporossi-Traversi

KRUMEICH

STADIO	MIOPIA e/o ASTIGMATISMO	K READING MAX	CICATRICI CORNEALI	PACHIMETRIA
1	<5 D	<48D	No	>500µm
2	5<D<8	<53D	No	>400µm
3	8<D<10	>53D	No	200-400µm
4	Non misurabile	>55D	centrali	<200µm

STADIAZIONE DINAMICA

	Preclinico	1° Stadio	2° Stadio	3° Stadio	4° Stadio
Età		17 - 20 anni	17 - 20 anni	Variable	Variable
Visus		Es: OD 10/10 naturale OS 8/10 nat 10/10 corr.	Es: OD 10/10 -0.50 sf. OS 8/10 -0.50 sf = -1 cl.	OD 10/10 Lac. OS 10/10 Lac.	OD 7/10 Lac. OS 3/10 Lac.
Familiartà	+/- negativa				
Miopia/Astigmatismo		< 5 D	> 5 / <8 D	>8 / <10 D	Non misurabile
K Readings		< 48 D	< 51 D	> 53 D	> 55 D
Pachimetria		Normale	> 400 µ	200 / 400 µ	< 200 µ
RMS Coma Zywave µ	> 0.45<0.81	> 0.70 / <1.02	>0.94 (eseguibile 50% casi)	Non eseguibile	Non eseguibile
Coma Corneal Wavefront µ	> 0.30<0.70	> 0.55< 1.28	> 0.89< 2.72	> 1.94< 3.56	> 3.12
µ Coma Corneal Astig. Topogr.	> 0.23/<0.42	> 0.41/< 0.72	> 0.65/< 0.94	> 0.79/< 1.14	> 1.03
µ Coma Corneal µ Astig. Aberom.	> 0.2/<0.6	> 0.54/< 1.12	> 1.00/< 1.88	> 1.75/< 2.55	> 2.28
Microscopia Confocale		Cellule epiteliali allungate	Aumento spessore epitelio	Fibre collagene alterate	Opacità iperfletteriti
Cicatrici		No	Strie Vogt	Strie Vogt	Cicatrici
Soluzioni ottiche	Occhiali, lenti corneali anche usa e getta	Occhiali, lenti semirigide	Lenti corneali semirigide	Lenti corneali semirigide	
Soluzioni chirurgiche	No	No	Intacs, Epi, Lamellare Generica	Lamellare, Porforante Orientamento chirurgico	Porforante Possibilità chirurgiche
Informazione chirurgica	No	No	No	SI/No	SI
Scelta chirurgica	No	No	No	Esigenze personali	
Controlli	6 mesi se età < 25 aa, 12 mesi in età > 25 aa	6 mesi età < 25, 1 anno età > 25	6 mesi età < 25 aa, 12 mesi età > 25 aa		

COME ARRIVARE A UNA DIAGNOSI PRECOCE DI CHERATOCONO



• Sospetto Clinico:

- 1. Fotofobia
- 2. Abbagliamento
- 3. Talora irritazione oculare



- Frequentemente l'acuità visiva è **normale** all'esordio mentre è **alterata** la sensibilità al **contrasto**.

- ESEGUIRE **SEMPRE** UNA TOPOGRAFIA CORNEALE NEL GIOVANE ASTIGMATICO SE CON LA MIGLIOR ACUITA' VISIVA CORRETTA NON ARRIVA A UN VISUS DI 10/10 IN ASSENZA DI ALTRE PATOLOGIE OCULARI CHE LO GIUSTIFICHINO.
- SPESSO il pz ha una storia di **frequenti cambiamenti** di occhiali che non correggono adeguatamente la vista.
- **Perdita progressiva** della vista non corretta facilmente con gli occhiali.

• Diagnosi

- Nei casi evoluti può essere fatta alla **lampada a fessura** osservando l'**assottigliamento corneale** centrale o inferiore.
- Topografia/tomografia utili nell'individuare il KC precocemente e seguirlo nella progressione (att faccia post cornea!)
- Pachimetria può essere usata per misurare le zone più sottili della cornea
- Indispensabili nello **screening pre-chirurgia refrattiva**.

- L'immagine fotocheratoscopica mostra l'affollamento delle mire inferiormente (**mire egg shaped**) indicando la curvatura più accentuata della cornea in quella regione in pz con KC



• SEGNI PRECOCI DI KC

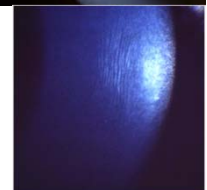
- **Errore refrattivo asimmetrico con astigmatismo alto o progressivo.**
- Cheratometria mostra astigmatismo alto e irregolare.
- Curvatura inferiore, asse distorta o K elevati
- **Scissoring** nel riflesso rosso con oftalmoscopio o retinoscopio.
- Nervi corneali più evidenti



- **Strie di Vogt:** linee verticali o oblique nello stroma posteriore, scompaiono applicando pressione all'occhio.



- **Segno di Rizzuti:** riflesso conico sulla cornea nasale quando una luce illumina la cornea dalla parte temporale.



- **Anello di Fleischer:** linea anulare parziale o completa di **emosiderina** (accumulo di ferritina nel citoplasma delle cellule epiteliali: punto di repere per il margine del cono. Si evidenzia meglio con **filtro blu cobalto**).
- Sono presenti nel 50% dei casi.
- **Strie lineari superficiali:** rottura membrana di Bowman.



- **SEGNI AVANZATI**
- **Segno di Munson:** protrusione della palpebra inferiore nello sguardo verso il basso
- **Cicatrici superficiali** da rottura della Membrana di Bowman
- **Opacità profonde dell'apice del cono**



- Rotture della Descemet con **IDROPE CORNEALE** (risultato dell'imbibizione dello stroma da parte **dell'acqueo** attraverso questi difetti) dolore e calo del visus.
- **Cicatrici stromali** successive alla risoluzione dell'idrope che **paradossalmente** in alcuni casi possono migliorare la vista cambiando la curvatura corneale e riducendo l'astigmatismo irregolare.



Differenza tra forma **“silente”** di KC (FORME FRUSTE) e **KC progressivo**

- Le forme fruste sono **più frequenti** 10 volte rispetto al KC progressivo.
- Le forme fruste non danno sintomi e in genere sono un reperto casuale, solo topografico
- Se la condizione rimane stabile non necessita di trattamento.

2 opinioni a proposito del chertocono frusto (FFKC)

- **FFKC è una cornea completamente normale** che può sviluppare un KC se trattata con laser
- L'altro occhio può avere un KC o ci può essere una storia familiare di KC
- **FFKC è una cornea anomala** con anomala topografia od isteresi, ma ancora non siamo di fronte ad una forma clinicamente manifesta

- **Cheratocono Progressivo**
- È aggressivo e può iniziare in età infantile.
- Difficoltà ad avere una diagnosi precoce nell'età pediatrica: inability ad esprimere impairment visivo, natura asimmetrica della malattia, “explosive” progression
- Un astigmatismo di recente insorgenza in un bambino deve essere attentamente monitorizzato
- Diagnosi precoce importante per timing cxi

COME VALUTARE LA PROGRESSIONE



- **Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases** (2015): progression is a consistent change in at least **two** of the following parameters.

- steepening of the **anterior corneal surface**
- steepening of the **posterior corneal surface**
- pachymetric thinning

Table 1 Previously suggested parameters used to determine progression of ectatic disease

Suggested Parameter	Value Representing Progression	Validated
Spherical power, and higher order irregular astigmatism [32, 33]	Positive Rate of Change per Year	No
Spherical component, regular astigmatism, decentration component, and higher order irregularity [37]	Positive Rate of Change per Year	No
Kmax (steepest K) [27, 36]	≥ 1.00 D increase	No
Kmin - Kmax [36]	≥ 1.00 D increase	No
Kmax (average of Kmax and Kmin)	≥ 0.75 D increase	No
Pachymetry [38]	≥ 2 % decrease in central thickness	No
Back optic zone radius of the best fitting contact lens [27]	≤ 1 mm or more decrease	No
Increase in the central K power [33]	≥ 1.50 D increase from baseline	No
Manifest cylinder [38]	Increase of ≥ 1.00 D in 24 months	No
Manifest refraction (spherical equivalent change) [39, 40]	≥ 0.50 D	No
IV [22]	Specific values for each KCN stage	No
IVA [22]	Specific values for each KCN stage	No

QI = index of surface variance, IVA = index of height asymmetry, KCN = keratoconus

- Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants, Duncan et al, Eye and Vision 2016

CHERATOCONO & PATOLOGIE ASSOCIATE

Patologie sistemiche

- Atopia
- Sindrome di Down
- Sindrome di Turner
- Sindrome di Ehlers-Dunlos
- Sindrome di Marfan
- Osteogenesi imperfetta
- Prolasso valvola mitralica

Patologie sistemiche associate

- **Cheratocono e atopia**



- **L'atopia è una condizione che comprende allergia, asma ed eczema.**
- **Numerosi studi hanno dimostrato un'associazione correlata anche allo strappciamento oculare, piuttosto che al kc**

A. Y. Nemet, S. Vinker, I. Bahar, and J. Kaiserman, "The association of keratoconus with immune disorders," *Cornea*, vol. 29, no. 11, pp. 1261-1264, 2010.

- Nella congiuntivite allergica quando allergeni specifici vengono introdotti attraverso la congiuntiva l'allergene si lega a Ig-E specifiche sulla superficie dei mastociti o basofili che liberano istamina, proteasi, TNF- α , interleuchina.
- Nelle lacrime dei pz con KC sono stati trovati aumento di proteasi e di molecole infiammatorie.

- Lo sfregamento degli occhi aumenta il livello di metalloproteinasi-13, IL-16 e TNF- α anche nei pz normali.
- Lo sfregamento aumenta nei pz con congiuntivite allergica.

- **Ocular allergy and keratoconus**
- [Namrata Sharma](#),¹ [Kavita Rao](#),² [Prafulla K Maharana](#),¹ and [Rasik B Vajpayee](#)^{1,3}

- **Disturbi allergici** possono essere associati a una precoce insorgenza di KC, soprattutto in **maschi**, malattia di lunga data, forma allergica palpebrale.
- **Necessario** eseguire **topografia** corneale in tutti i ragazzi allergici con storia di **sfregamento** degli occhi e insorgenza di astigmatismo.

Very Low Prevalence of Keratoconus in a Large Series of Vernal Keratoconjunctivitis Patients

ROBERTO CAPUTO, FRANCESCO VERSACI, NERI PUCCI, CINZIA DE LIBERO, GIOIA DANTI, SALVATORE DE MASI, RITA MENCUCCI, ELIO NOVEMBRE, AND BENNIE H. JENG

- **CONCLUSIONS:** The prevalence of KC in our patient population, compared with previous reports in the literature, is much lower. The similar corneal indices in both groups suggest the absence of permanent corneal deformation due to VKC. (Am J Ophthalmol

- **Sindrome di Down** associata a KC: il meccanismo è sconosciuto. Incidenza tra 5 e 15%. 2 ipotesi:
 - Alterazioni **genetiche** indurrebbero alterazioni strutturali biochimiche
 - Sfregamento** più accentuato porterebbe a cheratocono



A.L.Vincent, B.A.Weiser, M.Cupryn, R.M.Stein, M.Abdolell, and A. V. Levin, "Computerized corneal topography in a paediatric population with Down syndrome," *Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 33, no. 1, pp. 47-52, 2005.

- **Disordini del connettivo di origine non infiammatori:** **Sindrome di Ehlers-Danlos e Osteogenesi imperfetta** (il 50% con KC ha ipermobilità delle articolazioni) Non confermato da tutti gli studi. *



- **Prevalenza aumentata di prolasso della valvola mitrale***



*M. Rohrbach, A. Vandersteen, U. Yi et al., "Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA): clinical, molecular and biochemical delineation," *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 6, no. 1, article 46, 2011.

*E. K. Akcay, M. Akcay, B. S. Uysal et al., "Impaired corneal biomechanical properties and the prevalence of keratoconus in mitral valve prolapse," *Journal of Ophthalmology*, vol. 2014, Article ID 402193, 6 pages, 2014.

- Displasia congenita dell'anca, sindrome oculo odontodigitale, Sindrome di Rieger, ipoplasia dermica focale, Sindrome di Marfan.
- **Effetto protettivo del Diabete Mellito** per KC: elevata concentrazione di glucosio porta a glicosilazione delle fibre corneali che porta a **aumento del cross-linking** del collagene e rafforza la cornea riducendo così il rischio di ectasia.*

*Association between diabetes and keratoconus: a case-control study. [Cornea](#). 2015 Jun;34(6):e17.

CHERATOCONO & PATOLOGIE ASSOCIATE

Patologie oculari associate

- Cheratocongiuntivite Vernal
- Retinite pigmentosa
- Amaurosi Congenita di Leber
- ROP
- Aniridia
- Iridoschisi
- Atrofia essenziale dell'iride
- Microcornea
- Coloboma maculare
- Ectopia Lentis
- Lenticono
- Floppy Eyelid Syndrome

- **TRIADE FLOPPY EYELID SYNDROME, OSAS e CHERATOCONO**

- I pz con KC hanno un aumento di lassità delle palpebre, che può portare alla floppy eyelid syndrome. I pazienti con KC hanno un'alta prevalenza di OSAS (sindrome delle apnee notturne) e obesità. L'alta prevalenza di OSAS nei pazienti con KC è un'associazione importante che comporta un aumento del rischio di morte per qualsiasi causa e ictus.

- [Cornea](#), 2013 Sep;32(9):1232-6. doi: 10.1097/ICO.0b013e318281e755.
- Eyelid laxity, obesity, and obstructive sleep apnea in keratoconus.
- Phibbad MS¹, Schaefer DP.

- **FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI**

- Sfregamento occhi, associato a atopìa, raggi UV in eccesso porta la cornea cheratoconica ad assottigliarsi perché non neutralizza i i ros.
- Uv sono fonte di ros che provocano danni ossidativi cornea: correlazione con i paesi con più ore di luce.
- Normalmente la cornea si protegge dai radicali liberi attraverso l' **aldeide deidrogenasi, la catalasi, la superossido dismutasi** (contenuti spt nella cornea) . Nel KC è diminuita l'attività di questi enzimi
- Però: effetto uv sul cxl naturale del collagene?

- The Genetic and Environmental Factors for Keratoconus Arifia Gordon-Shaig,¹ Michel Millodot,² Eilat Sheer,¹ and Yutao Liu³
- Department of Optometry and Vision Science, Hadassah Academic College, 9102102 Jerusalem, Israel; ²School of Optometry, The Hong Kong Polytechnic University, Hung Hom, Hong Kong; ³Department of Cellular Biology and Anatomy, The Medical College of Georgia, Georgia Regents University, Augusta, GA 30912, USA
- Correspondence should be addressed to Yutao Liu, yutao@gru.edu Received 9 October 2014; Revised 8 January 2015; Accepted 9 January 2015

- **PREVENZIONE PRIMARIA (traumi meccanici)**

- Nessuna strategia preventiva è **stata effettivamente** approvata.
- Lo sfregamento degli occhi (vigoroso e duraturo!) o la pressione sugli occhi (**dormendo con le mani contro gli occhi**) può causare o favorire la progressione del KC.
- In alcuni pz evitare gli allergeni può **diminuire** l'irritazione oculare e quindi lo sfregamento degli occhi.
- Ruolo **lac rigide** (in soggetti geneticamente predisposti?)
- **Fumo** effetto protettivo?

- L'obiettivo della ricerca futura è **comprendere i meccanismi biochimici e molecolari e genetici** che portano al KC.

- L'intervenire a uno di questi livelli potrebbe essere la chiave per **bloccare la progressione** del KC.

- **DIAGNOSI DIFFERENZIALE**

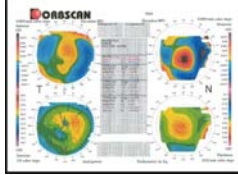
- Degenerazione marginale pellucida
- Cheratogloba
- Corneal warpage indotto da lenti a contatto
- Ectasia corneale post laser a eccimeri

- **Cheratogloba**

- È l'assottigliamento della cornea periferica che gradualmente progredisce verso il centro.
- È presente o compare precocemente dopo la nascita
- Lo sviluppo della cornea è anormale
- Si può avere perforazione corneale al minimo trauma

- **Cheratocono posteriore**

- Non è progressivo, escavazione posteriore dome-shaped che può essere piccola e circoscritta (KC posteriore circoscritto) o può essere diffusa (KC posteriore totale).
- È considerato una malformazione congenita
- Si determina al 5-6 mese di gestazione
- È stata riportata anche eziologia traumatica



- **Degenerazione marginale pellucida**

- È una ectasia corneale bilaterale periferica caratterizzata da una banda di assottigliamento corneale di 1-2 mm tipicamente nella cornea inferiore.
- La protusione corneale è tipicamente nell'area superiore all'assottigliamento.
- Si manifesta tra la 2 e la 5 decade.