



www.sitrac.it

Anno I, n. 3 - Ottobre 2009

Newsletter

Newsletter di aggiornamento ed approfondimento della Società Italiana Trapianto di Cornea

LA REAZIONE DI RIGETTO

Questo numero della Newsletter è dedicato alla complicanza più temuta nel periodo postoperatorio tardivo della chirurgia dei trapianti, la reazione di rigetto. La "diversità antigenica" tra donatore e ricevente è alla base del processo patologico. I quadri clinici con cui si presenta sono conosciuti da tempo, le nuove chirurgie lamellari ne hanno ridotto la frequenza e, in parte, hanno modificato il quadro clinico, il cui riconoscimento e trattamento è fondamentale per "salvare" la trasparenza del lembo o la parte di esso trapiantati.

Principi di immunobiologia

Claudio Traversi, Elisabetta Nuti, Cristina Bovone

Il trapianto di cornea presenta una incidenza di rigetto e di conseguenza, una sopravvivenza nettamente superiore a quello di altri organi.

Come per tutti i trapianti la reazione di rigetto rappresenta l'evenienza più temuta nel post-operatorio e si manifesta nel momento in cui il sistema immunitario del ricevente riconosce come "not self" il tessuto che è stato innestato, quindi nel momento in cui i linfociti identificano le determinanti antigeniche del donatore e contro di esse elaborano una risposta che cerca di distruggerle, nel corpo umano le determinanti antigeniche più importanti sono quelle del sistema HLA (Human Leucocyte Antigens).

Strutturalmente sono delle glicoproteine determinate da 4 geni presenti sul cromosoma 6 e suddivise in antigeni di Classe I (ABC) e di Classe II (D).

A livello della cornea gli antigeni di classi I sono presenti sulla superficie di tutte le cellule nucleate dell'epitelio, dello stroma e dell'endotelio.

Gli antigeni di classe II sono presenti sulle cellule di Langerhans, cellule specializzate del sistema immunitario che hanno

come funzione di presentare gli antigeni di istocompatibilità alle cellule del sistema immunitario, in condizioni normali sono presenti soprattutto nella periferia della cornea e a livello dell'epitelio e la loro densità si riduce verso il centro, in presenza di flogosi l'azione di alcune citochine può aumentarne l'espressione rendendole evidenti negli altri strati corneali. Gli antigeni di Classe I vengono processati dai linfociti T citotossici (CD8+), quelli di Classe II dai linfociti helper (CD4).

La prima fase della risposta immunitaria si innesca dal contatto delle cellule del donatore con quelle del ricevente, il riconoscimento di determinanti antigeniche non proprie porta alla elaborazione di una serie di sostanze, le citochine e cellule attivate che hanno come bersaglio le cellule del donatore provocando una reazione infiammatoria.

Il maggior successo dei trapianti di cornea è dovuto alla particolare struttura dell'occhio e della cornea in particolare che ne fanno un sito di "privilegio immunologico" come altri distretti particolari dell'organismo quali il S.N.C., le gonadi, tale condizione è determinata dalla strut-

COME RICEVERE I PROSSIMI NUMERI?

I prossimi numeri saranno disponibili solo ON-LINE e verranno spediti a tutti i

Soci S.I.TRA.C.

Se vuoi iscriverti alla Società è possibile scaricare il modulo d'iscrizione dal sito www.sitrac.it

L'iscrizione alla Società è gratuita.

Se vuoi ricevere comunque la newsletter senza iscriverti alla Società, comunica i tuoi dati alla Segreteria di redazione c/o Jaka Congressi, all'indirizzo sitrac@jaka.it

tura anatomica della cornea e dalle alterazioni funzionali che il sistema immunitario presenta.

Innanzitutto la struttura avascolare e senza vasi linfatici riduce la possibilità di contatto con le cellule del sistema immunitario, la povertà di cellule di Lan-

gerhans localizzate soprattutto alla periferia che consente di trapiantare un lembo povero di determinanti antigeniche (normalmente il diametro del lembo trapiantato non supera gli 8.5 mm), a livello oculare è, inoltre presente una barriera emato-oftalmica che riduce le pos-

sibilità di contatto con le cellule del sistema immunitario.

Quando si crea una neovascolarizzazione nella cornea si perde tale barriera e le cellule del sistema immunitario possono venire a contatto con le determinanti antigeniche del donatore e scatenare la reazione di rigetto.

Nell'occhio è inoltre presente un complesso sistema che ha come fine di segregare le strutture oculari salvaguardandole, prende il nome di A.C.A.I.D. (Anterior Chamber Associated Immune Deviation), in pratica viene ad essere ostacolata la risposta immunitaria perché questa provocherebbe una infiammazione potenzialmente pericolosa per la cornea e la sua trasparenza, a livello dell'acqueo sono presenti sostanze che bloccano gli antigeni impedendo che passino in circolo, il trabecolato, analogamente, svolge un ruolo di filtro.

Il complesso meccanismo che cerca di salvaguardare l'occhio da una risposta immunitaria può essere più o meno alterato da condizioni flogistiche che si creano nell'occhio, ad esempio la rimozione delle suture o un trattamento laser.

La cornea presenta, quindi, una serie di condizioni che cercano di garantire la funzione e nel caso di trapianto di arrivare alle condizioni di silenzio immunologico, di accettazione del tessuto trapiantato.

Quando, invece, superati gli ostacoli del sistema immunitario viene elaborata la risposta immunitaria, il tessuto ospite è invaso da linfociti (foto 1,2) con la funzione di distruggere.

L'aver istruito il paziente a non sottovalutare la sintomatologia, una diagnosi precoce e, naturalmente, la terapia adeguata consentono di evitare i danni e ripristinare una condizione di tolleranza. ■

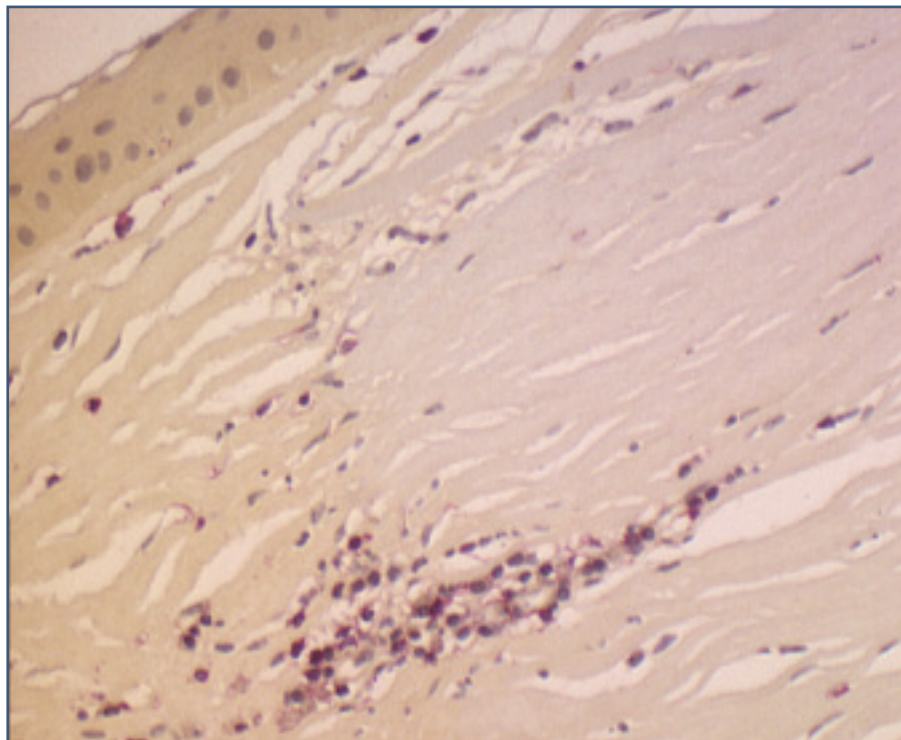


Foto1: Preparato istologico della giunzione cornea donatore - cornea ricevente, le cellule colorate più intensamente sono i linfociti che dal ricevente invadono il tessuto ospite "aggredendo" lo stroma

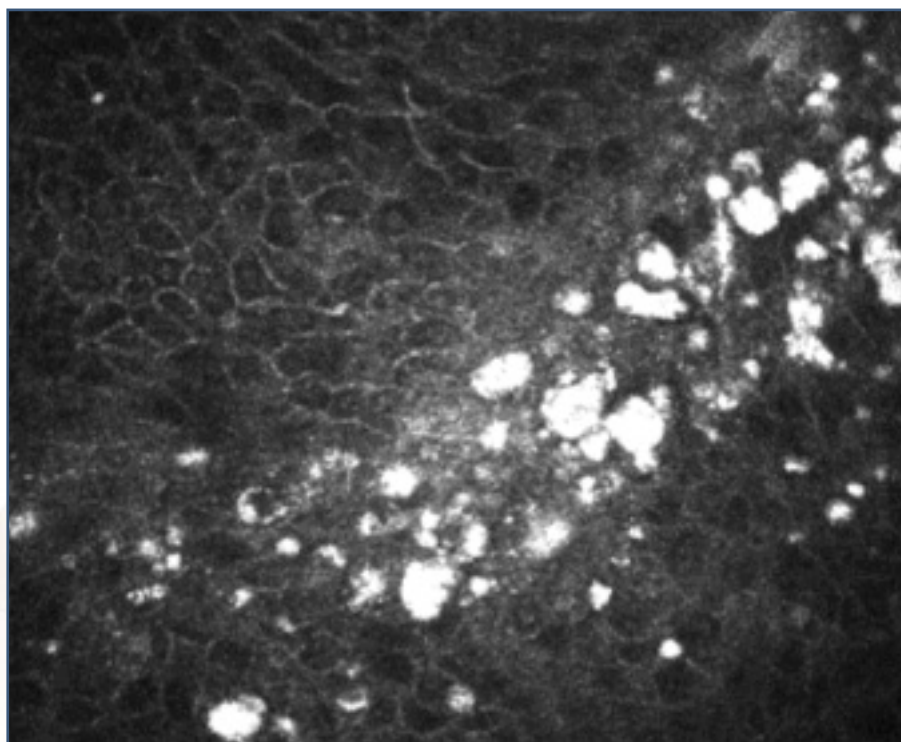


Foto2 : Microscopia confocale : rigetto epiteliale, linea di Khodadoust, linfociti che dal ricevente progrediscono, distruggendolo, sull'epitelio del donatore che viene sostituito da quello del ricevente

Rigetto nel trapianto di cornea perforante

Paolo Rama, Chiara Insacco

La cheratoplastica perforante è andata affinandosi nel corso degli anni arrivando ad essere una tecnica di routine a basso rischio di rigetto e con alte percentuali di successo nella maggior parte dei casi ¹⁻².

In generale si può affermare che hanno ottima prognosi tutti i trapianti effettuati con cornea avascolare, e quelli non precedentemente trapiantati; in questi casi a distanza di 10 anni dall'intervento, oltre il 90% dei trapianti è trasparente ³.

Nella cheratoplastica perforante il rigetto è una delle maggiori cause di fallimento del trapianto. Nel primo anno si può manifestare un episodio di rigetto in circa il 30% dei casi ma il singolo episodio non si traduce inevitabilmente con il fallimento del trapianto: se viene diagnosticato prontamente e correttamente trattato, il rigetto si risolve il più delle volte senza danno. E' riportato infatti che nel cheratocono è possibile ottenere il successo, a 10 anni di distanza dal trapianto, nel 100 % dei casi ³⁻⁴.

I fattori di rischio principali del rigetto corneale sono: la giovane età, la neovascolarizzazione, le dimensioni del lembo innestato e la distanza dal limbus, l'infiammazione di qualsiasi natura, una cheratoplastica precedentemente fallita per rigetto, l'associazione ad altre patologie oculari, occhi già operati ⁶.

Il rigetto si manifesta più frequentemente nel periodo che va da sei mesi ad un anno dall'intervento, in ogni occasione in cui si verifica infiammazione, massimo in caso di esposizione di punti di sutura e quando si rimuove la sutura ⁷. Anche se molto raro, il rigetto si può manifestare a molti anni di distanza dall'intervento.

In questi casi si tratta di solito di forme lievi o croniche che vanno comunque trattate per il rischio di un danno prolungato a carico delle cellule endoteliali: anche di questo il paziente deve essere informato.

Il quadro clinico del rigetto può manifestarsi in diversi modi. Il rigetto può essere infatti distinto in base alla sua localizzazione in epiteliale, stromale ed endoteliale; in base alle modalità di esordio in acuto e cronico; in base alla gravità in lieve, moderato e grave.

In base alla localizzazione

Rigetto epiteliale: la risposta immune è diretta interamente all'epitelio del donatore. Ha scarsa pericolosità, ma può progredire, se non trattato, nel rigetto endoteliale. Si può presentare con:

1) infiltrati sottoepiteliali molti simili a quelli della cheraton-

giuntivite epidemica ma dalla quale può essere distinto perché gli infiltrati rimangono confinati nel solo lembo innestato risparmiando la cornea ricevente;

2) linea di Kodadoust (i linfociti formano una linea rilevata nello strato epiteliale che avanza in direzione centripeta).

Rigetto stromale: si presenta con infiltrati stromali. Ha scarsa pericolosità tranne nei casi di gravi accessi o prolungati in cui lo stroma può diventare necrotico.

Rigetto endoteliale: è la forma più comune di rigetto ed è anche la più grave poiché il danno alle cellule endoteliali può causare un depauperamento del patrimonio cellulare con rischio di scompenso corneale tardivo. Si manifesta con:

- 1) precipitati endoteliali;
- 2) linea di avanzamento immunitario (di Khodadoust) sulla superficie endoteliale;
- 3) edema corneale e, in alcuni casi, reazione in camera anteriore.

In base alla gravità

- Viene considerato lieve il rigetto epiteliale e il rigetto endoteliale con lembo trasparente e rari depositi endoteliali.
- Viene considerato moderato il rigetto caratterizzato da diffusi depositi endoteliali con sub-edema del lembo, linea di Kadadoust endoteliale, dettagli dell'iride ancora bene identificabili.
- Viene considerato grave il rigetto caratterizzato da diffuso edema del lembo con depositi endoteliali, dettagli dell'iride sfumati o non valutabili.

I sintomi del rigetto sono inizialmente lievi e sfumati, in seguito compare arrossamento, riduzione della quantità e/o della qualità della visione, fotofobia, lacrimazione, dolenzia e disturbi vari ⁸.

E' importante informare bene il paziente dei sintomi lievi perché il ritardo del trattamento può comportare un danno irreversibile alle cellule endoteliali del lembo con possibilità di scompenso acuto o secondario tardivo.

I segni clinici comuni sono: reazione vascolare caratterizzata da iperemia congiuntivale e pericheratica, infiltrati corneali che possono essere sottoepiteliali, stromali o endoteliali, edema stromale di tipo infiammatorio o secondario a deficit endoteliale e iridociclite.

Esistono anche dei **segni atipici** quali l'ipertono, il difetto epiteliale e la, seppur rara, necrosi del lembo.

La **diagnosi differenziale** include lo scompenso primario precoce, le infezioni (cheratocongiuntivite virale, infezioni erpetiche, altre infezioni), le uveiti di altra natura, l'ipertono, l'epitelizzazione della camera anteriore, alterazioni secondarie a patologie infiammatorie (es. blefarite).

Prevenzione del rigetto.

La terapia postoperatoria si basa ancora oggi sull'uso di farmaci steroidei. La terapia deve essere proseguita per diversi mesi, di solito non inferiori ai sei. E' molto importante informare il paziente dell'importanza di seguire il protocollo di terapia in modo preciso per ridurre al minimo il rischio di rigetto. Non c'è un consenso unanime sul trattamento post operatorio. Noi abbiamo arbitrariamente suddiviso i pazienti in tre gruppi di rischio: basso, moderato e alto.

Nei pazienti a *basso rischio* il trattamento si basa sull'utilizzo di:

- un collirio a base di desametasone/betametasone 0,1%+ antibiotico quattro volte al giorno a scalare per un periodo totale di tre mesi, sostituendolo poi un collirio cortisonico di superficie per altri tre mesi;
- una pomata a base di desametasone/betametasone di sera per 2 settimane;
- un cicloplegico di sera per la prima settimana.

Nei pazienti a *medio rischio* il trattamento si basa sull'utilizzo di:

- un collirio a base di desametasone/betametasone 0,1%+ antibiotico sei volte al giorno a scalare per un periodo totale di sei mesi, sostituendolo poi un collirio cortisonico di superficie per altri tre mesi;
- una pomata a base di desametasone/betametasone di sera per 2 settimane;
- un cicloplegico di sera per la prima settimana.

Nei pazienti ad *alto rischio* il trattamento si basa sull'utilizzo di:

- terapia immunosoppressiva in collaborazione con immunologo;
- un collirio a base di desametasone/betametasone 0,1%+ antibiotico sei volte al giorno a scalare per un periodo totale di sei mesi, sostituendolo poi un collirio cortisonico di superficie per altri tre mesi;
- una pomata a base di desametasone/betametasone di sera per 2 settimane;
- un cicloplegico di sera per la prima settimana.

Il **trattamento del rigetto** si basa, come per la prevenzione, sui farmaci steroidei. Anche in questo caso, abbiamo arbitrariamente suddiviso il rigetto in tre stadi di gravità, come riportato sopra. In caso di rigetto lieve si utilizza un collirio a base di desametasone/betametasone 0,1%/prednisolone quattro-sei volte al giorno a scalare con la remissione dei segni per almeno un mese. In caso di rigetto moderato si utilizza un collirio a base di desametasone/betametasone 0,2% ogni ora

per cinque giorni, passando quindi a ogni due ore e in seguito scalandolo lentamente in base alla remissione dei segni, pomata a base di cortisone la sera e cicloplegico di sera. Il trattamento topico del rigetto grave è uguale a quello del rigetto moderato associato alla terapia sistemica: bolo di prednisolone endovena 1-2 mg/Kg/die il primo giorno e si continua nei quattro giorni successivi per bocca 1 mg/kg/die .

BIBLIOGRAFIA

- The Australian Corneal Graft Registry 1990 to 1992 report. Aust NZ J Ophthalmol 21(2 Suppl);1993:1-48.
- Shigeto S. Component Surgery of the Cornea. Cornea 2004;23(Suppl 1): S 31-35.
- Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. Ophthalmology 1998;105:1855-65.
- Armitage WJ. Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003 Aug; 44 (8): 3326-31
- Epstein AJ, de Castro TN, Laibson PR, Cohen Ej, Rapuano Cj. Risk factors for the first episode of corneal graft rejection in keratoconus. Cornea 2006 Oct; 25 (9), 1005-11.
- Maguire MG et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS). Ophthalmology 1994; 101:1536-47.
- Wagoner MD, Ba-Abbad R, Al-Mohaimeed M, Al-Swailem S, Zimmerman MB; 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.
- Thiel H-J. Signs and symptoms of corneal graft rejection. In: Zierthut et al. Immunology of corneal transplantation. 1994 Butterworth-Heinemann. ■

Reazioni di rigetto dopo cheratoplastica lamellare anteriore profonda, aspetti clinici

Luigi Fontana, Gabriella Parente, Giorgio Tassinari - Unità Operativa di Oculistica, Ospedale Maggiore, Bologna

Con la cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK) lo stroma patologico del ricevente viene rimosso fino o in prossimità della membrana di Descemet e sostituito con un lenticolo di stroma sano da donatore. La tecnica consente di preservare l'endotelio sano del ricevente, proteggendo il paziente dal rischio di sviluppo di reazioni di rigetto endoteliali e dal rapido declino della densità cellulare endoteliale che si realizza con la cheratoplastica perforante (PK). Mentre il rischio di rigetto endoteliale è eliminato, reazioni di rigetto immunologiche a carico dello stroma e dell'epitelio trapiantati possono verificarsi dopo intervento di DALK. Il rigetto stromale tuttavia interviene molto più raramente rispetto al rigetto endoteliale e non comporta rischi di scompensazione irreversibile del lembo trapiantato. Dopo PK nel cheratocono (basso rischio di rigetto) reazioni di rigetto possono intervenire nel 10-25% dei pazienti e circa il 3-8% dei lembi trapiantati possono sviluppare perdita irreversibile della trasparenza. Dopo DALK reazioni di rigetto stromali sono descritte nel 3-8% dei pazienti e casi di opacizzazione irreversibile del lembo sono pressoché aneddotici. Reazioni di rigetto stromale possono insorgere dopo 2-3 mesi dal trapianto ma con maggiore frequenza a distanza di 6-12 mesi dall'intervento, divenendo poi molto più rare fino a scomparire a 2 anni dall'intervento. È possibile che dopo questo periodo i cheratociti e le cellule dendritiche dello stroma del donatore siano interamente sostituite dalle cellule del ricevente.

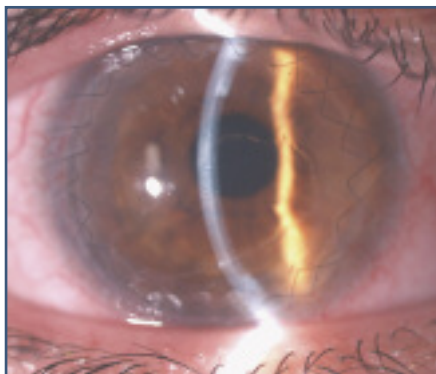


Fig. 1: Rigetto epiteliale

demarca il fronte del rigetto tra le cellule epiteliali del donatore e del ricevente (figura 1). I segni sintomatici clinici sono spesso minimi con iperemia e lieve fastidio e fotofobia.

Rigetto stromale

Si può manifestare in maniera subclinica con infiltrazione subepiteliale di cellule che formano opacità rotonde di 0.2 – 0.5 mm simili a quelle che si realizzano in corso di cheratocongiuntivite epidemica adenovirale, ma che diversamente da questa, interessano solo il lembo trapiantato e non si estendono alla cornea ricevente. L'edema stromale è spesso modesto o pressoché assente. Reazioni di rigetto stromali maggiori con marcata iperemia pericheratica e edema stromale sono ac-

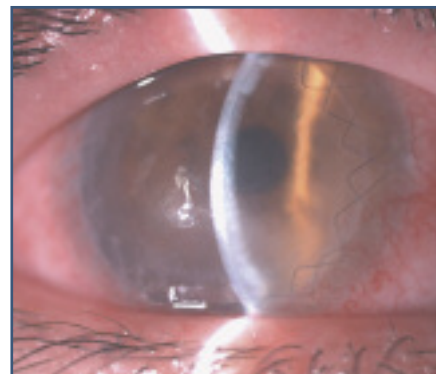


Fig. 2: Rigetto stromale

compagnate a sintomi clinici di fotofobia, lacrimazione e calo del visus (figura 2). Nella DALK essendo il rigetto stromale confinato al solo stroma, non potendo interessare l'endotelio, non sono presenti i segni clinici tipici del rigetto endoteliale:

precipitati cheratici, uveite anteriore e linea di rigetto endoteliale.

Trattamento

Dopo DALK il rischio di perdita della trasparenza del lembo trapiantato per rigetto immunologico è minimo e pertanto, in caso di rigetto, il trattamento consigliato è con solo colliri cortisonici (desametasone 0.1% coll.) impiegati con frequenza iniziale di una goccia ogni 2 ore durante il giorno e con pomata a base di cortisone durante la notte. Il trattamento viene protratto per 3-4 settimane fino alla risoluzione dell'edema stromale e poi ridotto nel corso di alcuni mesi. L'assenza di reazioni infiammatorie in camera anteriore non richiede l'uso di colliri midriatici. Nei casi di sviluppo di ipertono oculare da cortisone il desametasone collirio può essere sostituito con loteprednololo etabonato collirio per il suo ridotto rischio di effetto ipertonizzante. Lo stesso collirio può essere utilizzato anche nei casi che necessitano di terapia immunosoppressiva topica per periodi protratti. ■

Forme cliniche di rigetto stromale

Rigetto epiteliale

A poche settimane o mesi dal trapianto si possono verificare reazioni immunologiche di rigetto tra l'epitelio del ricevente che migra dalla periferia verso il centro e isole residue di epitelio del donatore nella porzione centrale del lembo trapiantato. La reazione di rigetto immunomediata si manifesta clinicamente con una linea biancastra a livello dell'epitelio che

Cheratoplastica lamellare posteriore: quadri clinici, diagnosi differenziale e trattamento

Massimo Busin^{1,2}, Vincenzo Scorcia²

¹Ospedale privato Villa Serena, Forlì - ²Università "Magna Graecia", Catanzaro

La DSAEK (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty) rappresenta attualmente la tecnica chirurgica d'elezione per la terapia dello scempenso endoteliale; in assenza di importanti cicatrici stromali in zona ottica, tale procedura può garantire un successo funzionale nel giro di poche settimane.¹ Ulteriori vantaggi sono rappresentati dalla possibilità di eseguire l'intera procedura attraverso incisioni di piccole dimensioni, riducendo sensibilmente il rischio di complicanze severe e modificando solo minimamente l'astigmatismo corneale preoperatorio. L'innervazione corneale viene preservata e le complicanze legate alle suture praticamente annullate, in quanto quest'ultime vengono rimosse nelle prime settimane dopo l'intervento.

Sebbene la percentuale di successo di questa recente tecnica di cheratoplastica "selettiva" sia decisamente elevata, esistono alcuni casi in cui, in seguito all'intervento, la cornea si presenta ancora opaca ed edematosa, rivelando il fallimento della procedura.²⁻³ Le cause di un fallimento iniziale dopo una DSAEK sono diverse e porre una corretta diagnosi differenziale in tali circostanze è fondamentale, in quanto l'approccio terapeutico varia in maniera considerevole.

Lo scempenso primario del lembo può essere una delle cause del fallimento della cheratoplastica endoteliale, così come avviene per la tecnica perforante; la cornea si presenta edematosa con un quadro clinico generalmente poco differente da quello preoperatorio. Le cause di tale scempenso sono in genere da ascrivere alla modalità di inserimento della lamella donatrice in camera anteriore e del suo corretto posizionamento; al fine di ridurre al minimo tale complicanza sono state proposte varie soluzioni chirurgiche, ma i risultati migliori si sono probabilmente ottenuti con il passaggio dalla tecnica "taco" a quella "pull-through" mediante impiego di un glide appositamente progettato.⁴

Ulteriori cause, seppur molto rare, sono rappresentate da una scarsa qualità della cornea donatrice o dall'eventuale danno indotto nella fase di preparazione della lamella. La terapia dello scempenso primario è chirurgica e rappresentata dalla rimozione del lembo e la sua sostituzione con uno nuovo con patrimonio cellulare endoteliale conservato.

Più frequentemente il fallimento della procedura è provocato dalla mancata adesione della lamella donatrice alla superficie corneale posteriore del ricevente. La percentuale di dislocamento precoce del lembo varia a seconda delle statistiche ma

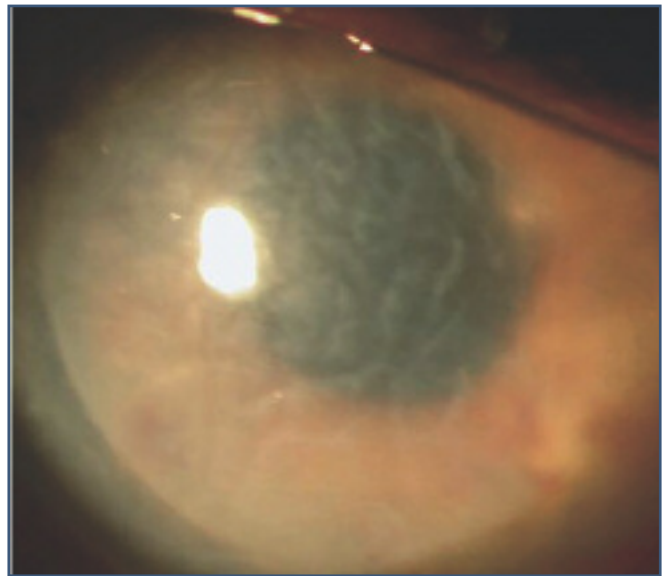


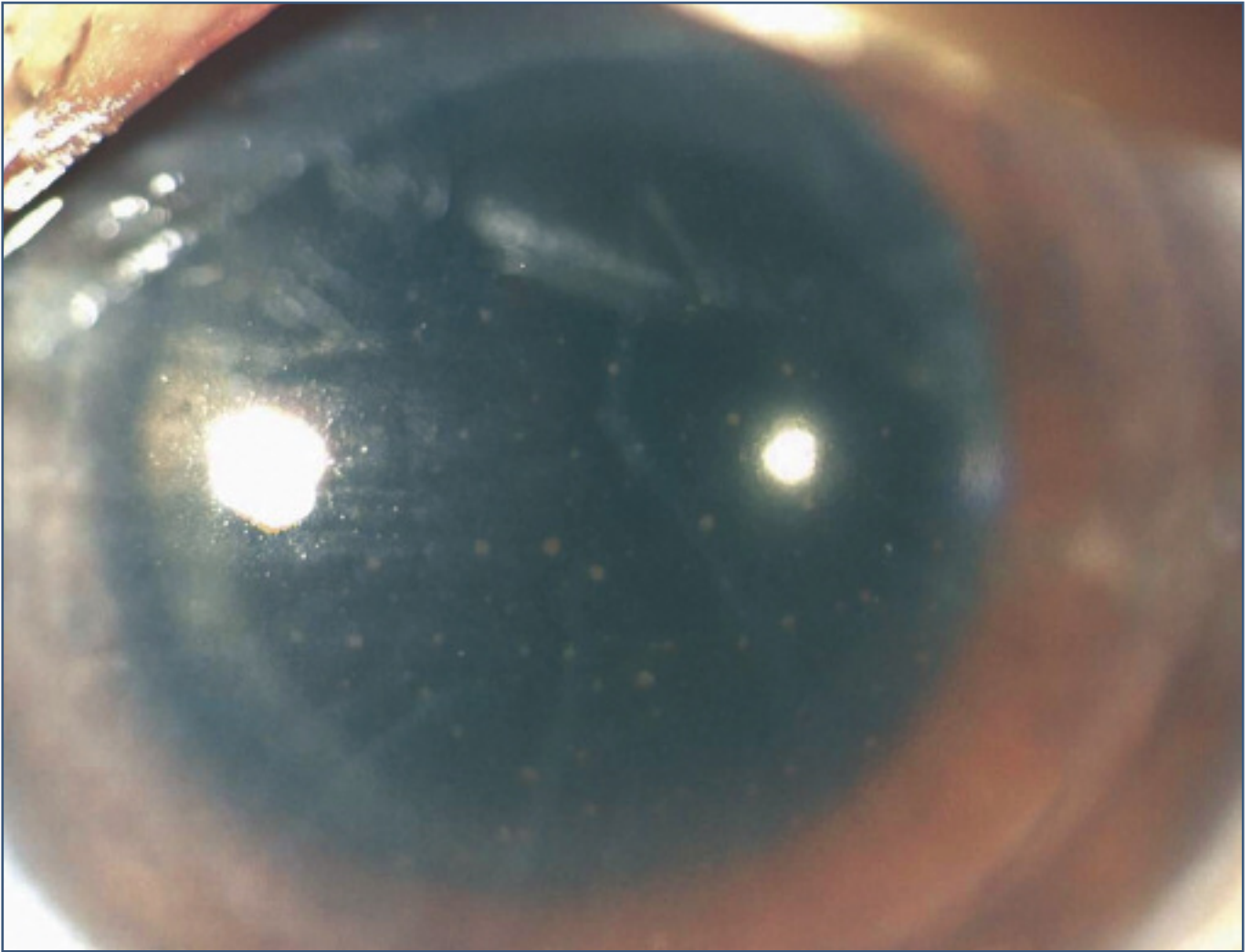
Figura 1: Immagine di un occhio sottoposto il giorno prima a DSAEK; la cornea è edematosa ed ancora opaca. Nel riquadro: l'esame alla lampada a fessura rivela la presenza di doppia camera.

si può stimare intorno al 2-4%.⁵

L'impiego di viscoelastici durante la chirurgia può aumentare l'incidenza di tale complicanza; la presenza infatti, di tali sostanze nell'interfaccia può prevenire l'adesione delle lamelle e pertanto il loro uso è generalmente sconsigliato.

L'ipotonia oculare rappresenta un'ulteriore causa di dislocamento e si realizza qualora gli ingressi chirurgici non siano stati correttamente suturati e soprattutto non siano a "tenuta d'aria"; in tali circostanze il tamponamento finale, ottenuto mediante iniezione di aria in camera anteriore, risulta insufficiente per quantità e durata.

Il reperto oftalmoscopico più comune in tale circostanza è la presenza di doppia camera all'esame alla lampada a fessura (Figura 1) e la sua presenza andrebbe sempre attentamente ricercata qualora il giorno dopo l'intervento la cornea appaia ancora opaca. Tuttavia, in alcuni casi non è possibile apprezzare la presenza di tale spazio e l'unico segno che possa suggerire il distacco del lembo è il suo dislocamento (di solito nel settore inferiore) risultando così decentrato rispetto alla cornea del ricevente.



0Figura 2: Rigetto immunologico in paziente sottoposto 6 mesi prima a DSAEK

La terapia del dislocamento del lembo è relativamente semplice in quanto nella maggior parte dei casi è sufficiente iniettare una nuova bolla d'aria in camera anteriore per promuovere l'adesione delle lamelle, controllando al termine della procedura che tutti gli ingressi chirurgici siano adeguatamente sigillati.

Lo scompensamento tardivo del lembo è provocato nella sua fase acuta da una reazione di rigetto immunologico (Figura 2) che ha come bersaglio l'endotelio donatore. I segni e i sintomi sono analoghi a quelli osservati in seguito ad una cheratoplastica perforante convenzionale: riduzione del visus, iperemia congiuntivale, precipitati endoteliali ed edema corneale sono fra quelli più comuni.

La terapia nella fase acuta è farmacologica e rappresentata dalla somministrazione di corticosteroidi per via topica, peribulbare e/o sistemica; tale cura è nella maggior parte dei casi sufficiente a controllare l'episodio di rigetto ripristinando nel giro di qualche giorno la trasparenza corneale. In rari casi tuttavia, la perdita cellulare endoteliale può essere particolarmente elevata provocando uno scompensamento definitivo del lembo che può essere risolto solo con la sua sostituzione.

BIBLIOGRAFIA

1. Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2006;25(8):886-889.
2. Koenig SB, Covert DJ. Early results of small incision Descemet's stripping and automated endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2007;114(2):221-226.
3. Koenig SB, Covert DJ, Dupps WJ Jr, Meisler DM. Visual acuity, refractive error, and endothelial cell density six months after Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK). *Cornea*. 2007;26(6):670-674.
4. Busin M, Bhatt PR, Scordia V. A Modified Technique for Descemet Membrane Stripping Automated Endothelial Keratoplasty to Minimize Endothelial Cell Loss. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(8):1133-1137.
5. Price FW Jr, Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes: early challenges and techniques to enhance donor adherence. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(3):411-418. ■

La tipizzazione tissutale, ha ancora senso?

Diego Ponzin, Fondazione Banca degli Occhi, Venezia

Nel presente articolo viene discussa la utilità di effettuare un *matching* fra donatore e ricevente nel trapianto di cornea. La chirurgia lamellare (in particolare la cheratoplastica lamellare profonda nel cheratocono, e la cheratoplastica posteriore per le disfunzioni endoteliali), sembra gravata da una minore incidenza di complicanze immunologiche e, nell'attesa di disporre di dati definitivi, limiteremo le considerazioni alla **cheratoplastica perforante**.

Secondo i due studi prospettici, multicentrici *Australian Corneal Graft Registry* e *Corneal Transplant Follow-up Study*, Regno Unito, la percentuale complessiva di sopravvivenza della cornea trapiantata è 90% a un anno, 74% a 5 anni, 62% dopo 10 anni. Nel caso occhi "ad alto rischio", che presentano vascolarizzazione corneale, infiammazione, o un deficit del limbus, la percentuale di sopravvivenza del lembo a 10 anni è inferiore al 35%. Anche se il *CORneal Transplant Epidemiological Study* di Fondazione Banca degli Occhi (studio longitudinale, prospettico, multicentrico), ha prodotto risultati di sopravvivenza superiori, perlomeno nei primi anni dopo il trapianto, questi dati sono simili alle percentuali di successo del trapianto di rene, un organo vascolarizzato.

La causa più frequente di fallimento della cheratoplastica perforante è il rigetto immunologico, seguito dallo scompenso tardivo per esaurimento del lembo. Questo, insieme all'evidenza che circa il 10% di pazienti, indipendentemente dall'indicazione clinica al trapianto, va incontro ad almeno un episodio di rigetto, induce a ritenere che il concetto della cornea come "sito immunologicamente privilegiato" sia da riconsiderare.

Tale nozione, derivata più di 100 anni fa da osservazioni sperimentali, è stata applicata all'occhio da P. Medawar nel 1948, sulla base dell'osservazione che la cornea non dispone di un drenaggio linfatico. L'atipicità delle reazioni immunologiche dell'occhio è stata successivamente confermata sperimentalmente e sviluppata concettualmente. In realtà, il fatto che le reazioni immunitarie mostrino un'espressione atipica non significa che i tessuti oculari non rispondano alle stesse leggi che governano la risposta immunitaria in tutti i siti dell'organismo. Il rigetto del trapianto di cornea è a tutti gli effetti una risposta cellulo-mediata, nella quale l'incompatibilità donatore-ricevente relativa agli antigeni di classe II determina attivazione di linfociti T helper, mentre l'incompatibilità relativa agli antigeni di classe I determina attivazione di linfociti T citotossici e presenza di alloanticorpi anti-HLA.

Il peso relativo dei fattori prognostici che influenzano l'esito del trapianto non è chiaro. Tali fattori comprendono la patologia del ricevente (infiammazione e vascolarizzazione della cornea, presenza di una patologia di superficie, precedente cheratite erpetica), il grado di deterioramento dell'endotelio,

la dimensione del lembo trapiantato, l'esperienza del chirurgo, il numero di trapianti subiti in precedenza dallo stesso occhio. Molti di questi studi sono stati eseguiti in un periodo in cui il concetto di malattia della superficie oculare non esisteva, le tecniche di tipizzazione presentavano una variabilità di risultato, e la opportunità di eseguire un trapianto di cornea perforante in un paziente affetto da cheratite erpetica non era sempre pesata adeguatamente.

Per quanto riguarda il beneficio della istocompatibilità donatore-ricevente, uno degli studi più importanti (Völker-Dieben HJ et al, *Transplantation* 2000) ha dimostrato che, rispetto ad un trapianto eseguito in assenza di vascolarizzazione corneale e di precedenti fallimenti per rigetto:

- nei pazienti a rischio di rigetto immunologico (vascolarizzazione corneale profonda su due o più quadranti, o fallimento di precedente cheratoplastica per rigetto immunologico), la presenza di 2 o più *mismatch* a livello degli antigeni di classe I (HLA-AB) e la presenza di 1 o più *mismatch* a livello degli antigeni di classe II (HLA-DR) aumenta di quasi quattordici volte il rischio di rigetto, reversibile o irreversibile;
- nei pazienti sottoposti a ritrapianto, in presenza di cornea vascolarizzata e precedenti episodi reversibili di rigetto, il rischio di rigetto irreversibile aumenta di quasi 1000 volte in presenza di 1 o più *mismatch* a livello degli antigeni di classe II (HLA-DR), anticorpi anti-HLA nel siero superiore a 9% (paziente iperimmunizzato), 2 o più *mismatch* a livello degli antigeni di classe I (HLA-AB).

In conclusione, alla luce delle conoscenze attuali, per quanto riguarda la opportunità di effettuare un *matching* donatore-ricevente, possiamo fare le seguenti considerazioni:

- la cheratoplastica lamellare è associata ad una minore incidenza e gravità degli episodi di rigetto, e potrebbe risultare preferibile nelle situazioni che denotano un rischio immunologico;
- non ha senso effettuare un *matching* donatore-ricevente nel caso di vascolarizzazione superficiale provocata da deficit del limbus corneale o precedente cheratite erpetica (i problemi gravi della superficie rappresentano una controindicazione al trapianto e devono essere affrontati prima della cheratoplastica; la recidiva di cheratite erpetica rappresenta un'eventualità più probabile dei fenomeni di rigetto, e deve essere affrontata con opportuna valutazione del rapporto rischio/beneficio della cheratoplastica ed eventuale terapia sistemica preventiva);
- non ha senso effettuare un *matching* nel caso di precedenti fallimenti per scompenso tardivo da esaurimento del lembo, in assenza di fenomeni infiammatori/immunologici riconoscibili;

Il *matching* donatore-ricevente ha un ruolo nel caso di cheratoplastica perforante su cornea che presenta vascolarizzazione corneale importante (stroma corneale con vasi attivi in due o più quadranti), o che è reduce da precedenti cheratoplastiche fallite per rigetto immunologico.

Rimane al chirurgo il problema di valutare se l'attesa per una cornea compatibile, che può durare qualche mese, sia conciliabile con le esigenze di qualità di vita del paziente candidato al trapianto.

Riferimenti bibliografici

- *Waldock A, Cook SD. Corneal transplantation: how successful are we? British Journal of Ophthalmology 2000; 84: 813-815.*
- *Fasolo A et al. The CorTES study: corneal transplant indications and graft survival in an Italian cohort of patients. Cornea 2006; 25: 507-515*
- *Panda A et al. Corneal Graft Rejection. Survey of Ophthalmology 2007; 52 (4): 375-396*
- *Völker-Dieben HJ et al. Beneficial effect of HLA-DR matching on the survival of corneal allografts. Transplantation 2000; 70 (4): 640-648*
- *Ferrari S et al. Advances in corneal surgery and cell therapy: challenges and perspectives for the eye banks. Expert Review of Ophthalmology 2009; 4 (3): 317-329* ■



Direttore Editoriale

C. Traversi - **E-mail:** info@sitrac.it

Commissione Editoriale

Dr. P. Bonci, Dr. D. Ponzin, Prof. L. Spadea - **E-mail:** info@sitrac.it



Via della Balduina 88 - 00136 Roma
Tel + 39 06 35497114 Fax + 39 06 35341535
E-mail: sitrac@jaka.it - **web:** www.jaka.it

Grafica e Impaginazione

Simona Pelosi - **E-mail:** s.pelosi@jaka.it

S.I.T.R.A.C.

P.zza della Marina, 9 - 00196 Roma
Tel + 39 06 3211910 - Fax + 39 06 3201258
E-mail: info@sitrac.it - **web:** www.sitrac.it

XIV Congresso Nazionale S.I.T.R.A.C.

CXL INTERNATIONAL MEETING CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING



SEDE CONGRESSUALE: Siena
Centro Didattico - Policlinico "Le Scotte"



Università degli Studi di Siena - Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche ed Oftalmologiche
Az. Osp. Universitaria Senese - U.O. Complessa di Oculistica • Direttore: Prof. Aldo Caporossi

SIENA, 25-26-27 FEBBRAIO 2010



**CHIRURGIA VIA SATELLITE DAI POLI UNIVERSITARI TOSCANI
6 SALE OPERATORIE IN DIRETTA**

SEDI CHIRURGICHE: SIENA, FIRENZE

Organizzato da: Prof. Aldo Caporossi

Consiglio Direttivo

Presidente: E. Balestrazzi • **Vicepresidente:** A. Caporossi

Presidenti Onorari: E. Dal Fiume, A. Rapizzi • **Segretario:** S. Fruscella

Consiglieri: M. Busin, A. Capobianco, L. Fontana, A. Galan, D. Ponzin, P. Rama, M. Rolando

PROGRAMMA

GIOVEDÌ 25 FEBBRAIO 2010

08,00 Registrazione partecipanti

AULA 13

08,30-10,30 **CORSO A - CORSO PRATICO CHIRURGIA CORNEALE**

Wet-lab perforante

Coordinatore: *S. Fruscella*

Istruttori: *An. Balestrazzi, P. Rama*

10,30-12,30 **Wet- lab lamellare**

Coordinatore: *A. Pocobelli*

Istruttori: *G. Caramello, L. Fontana*

AULA 14

10,30-13,00 **CORSO B - CORSO PRATICO CHIRURGIA CORNEALE**

Wet-lab Cross-linking

Coordinatori: *S. Baiocchi, C. Mazzotta*

Istruttori: *T. Caporossi, E. Stagni*

AULA 6

10,00-13,00 **CORSO C - CORSI TEORICO-PRATICI DIAGNOSTICA CORNEALE**

Coordinatori: *S. Baiocchi, A. Mularoni*

Moderatore: *C. Bianchi*

- OCT Visante - *L. Pierro*
- OCT Optovue - *A. Capobianco*
- CSO Sirius - *S. Baiocchi*
- Galilei - *L. Napoli*
- Pentacam - *P. Vinciguerra*
- Orbscan IIz - *A. Mularoni*
- Precisio - *G. Alessio*
- Casi clinici - *P. Rama*

DISCUSSIONE COMPARATIVA

AULA 15

11,00-13,00 **CORSO D - CORSO TEORICO DIAGNOSTICA MICROSCOPIA CONFOCALE**

Coordinatori: *C. Traversi, D. Tognetto*

Moderatori: *C. Mazzotta, R. Fasciani*

- Slit-Scan - *R. Fasciani*
- Scansione laser - *C. Traversi*
- Superficie oculare - *M. Nubile*
- Patologia infettiva - *Lu. Mosca*
- Patologia tumorale - *An. Balestrazzi*
- Distrofie corneali - *C. Mazzotta*
- Istologia comparativa - *R. Mencucci*

DISCUSSIONE COMPARATIVA

13,00 Pausa Pranzo

AULA 6

16,00-18,00 **CORSO E - Società Italiana Banca degli Occhi (SIBO): EYE BANKING E CHIRURGIA LAMELLARE ANTERIORE E POSTERIORE**
Moderatori: *C. Giannarini, A. Pocobelli, D. Ponzin*

Attività di prelievo e trapianto di cornee in Italia nel 2009 - Consiglio Direttivo S.I.B.O.

- Tessuti pretagliati per DSAEK in Banca degli Occhi: tecniche a confronto
 - Utilizzo di tessuti conservati a 31°C
A. Ruzza
 - Utilizzo di tessuti conservati a 4°C
D. Amato
 - Discussione
- Il parere del chirurgo - *M. Busin*
- La qualità dei tessuti tagliati con laser a femtosecondi - *M. Nubile*
- La chirurgia lamellare anteriore: risultati clinici - *L. Fontana*
 - Discussione
- Controllo della Qualità: convalida di una procedura - *C. Giannarini*
 - Discussione

AUDITORIUM

14,00-18,00 **SITRAC INTERNATIONAL CROSS LINKING SYMPOSIUM**

Chairmen: *A. Caporossi, R.D. Stulting, G. Wollensak*

Symposium Scientific Secretariat:
S. Baiocchi, C. Mazzotta, C. Tommasi

14,00-14,30 **KEYNOTE LECTURE**

Corneal Collagen Cross Linking: New Hope
G. Wollensak

14,40 Dresden Long Term CXL Results - *F. Raiskup*

14,50 Siena Long Term Results - *A. Caporossi*

15,00 FDA Cross Linking Study - *R.D. Stulting*

15,10 Cross-Linking UK experience - *M.D. O'Brart*

15,20 Cross Linking in Post Lasik Ectasia

P. Vinciguerra

15,30 Cross Linking combined with INTACS

J. Colin

15,40 Cross Linking and Ortokeratology

L. Cadarso

15,50 Cross Linking and Topo-Guided Ablation

G. Alessio

16,00 Cross linking in complicated cases

C. Balacco Gabrieli

- 16,10 Trans-epithelial (TE) Cross Linking
E. Stagni
- 16,20 Epi Off vs Epi On (TE) Cross Linking: Laboratory Studies - *S. Baiocchi*
- 16,30 TE Cross Linking: Preliminary Outcomes of C.L.E.S. Study - *A. Caporossi*
- 16,40 In Vivo Morpho-Functional Correlations: Standard Vs TE - *C. Mazzotta*
- 16,50 Cross-Linking for thin corneas and melting
M. Mrochen
- 17,00 Discussion
- 17,30-18,00 **ROUND TABLE: XL Actual applications and Future Directions**
Panelists: *L. Cadarso, A. Caporossi, J. Colin, R.D. Stulting, G. Wollensak*

VENERDÌ 26 FEBBRAIO 2010

AUDITORIUM

- 08,00-11,30 **CHIRURGIA IN DIRETTA**
6 Sale Operatorie - SIENA, FIRENZE
A. Caporossi, U. Menchini
Moderatori di sala: *C. Bianchi, E. Dal Fiume, G. Giannecchini, A. Rapizzi*

Siena	Anelli intrastromali con femtolaser <i>L. Mosca</i>
Firenze	Lamellare anteriore profonda <i>A. Pocobelli</i>
Siena	Lamellare endoteliale - <i>M. Busin</i>
Firenze	Lamellare anteriore profonda con laser ad eccimeri - <i>L. Spadea</i>
Siena	Cheratoplastica perforante con femtolaser - <i>A. Caporossi</i>
Firenze	Lamellare anteriore profonda <i>P. Rama</i>
Siena	Lamellare anteriore profonda con Big Bubble - <i>M. Anwar</i>
Firenze	Cheratoplastica perforante <i>S. Fruscella</i>

- 11,30-12,30 **TAVOLA ROTONDA**
PATOLOGIA IATROGENA
Moderatori: *M. Bifani, A. Franchini, F. Grignolo*
- Patologia indotta da IOL Fachiche - *R. Nuijts*
 - IOL Fachiche ed endotelio - *C. Sborgia*
 - Lasik - *P. Vinciguerra*
 - Chirurgia della cataratta - *S. Rossi*
 - Mezzi tamponanti - *G. Tassinari*

- 12,30-13,00 **KEYNOTE LECTURE**
Big Bubble deep anterior lamellar keratoplasty - *M. Anwar*

13,00-14,00 Pausa Pranzo

AUDITORIUM

- 14,00-17,00 **CHIRURGIA IN DIRETTA**
6 Sale Operatorie - SIENA, FIRENZE
A. Caporossi, U. Menchini
Moderatori di sala: *A. Bedei, M. Busin, S. Fruscella, P. Rama*

Siena	Lamellare endoteliale con femtolaser - <i>E. Balestrazzi</i>
Firenze	Cheratoplastica perforante <i>G. Caprioglio</i>
Siena	Lamellare anteriore profonda con Big Bubble - <i>L. Fontana</i>
Firenze	Anelli intrastromali - <i>A. Mularoni</i>
Siena	Cheratoplastica perforante <i>C. Traversi</i>
Siena	Lamellare anteriore profonda con femtolaser - <i>A. Rapisarda</i>
Firenze	Cheratoplastica perforante con cataratta - <i>E. Böhm</i>
Firenze	Lamellare endoteliale

- 17,00-17,30 **TAVOLA ROTONDA**
PREPARAZIONE DEL PAZIENTE E MODULAZIONE DELL'INFIAMMAZIONE NEL POST-OPERATORIO
Moderatori: *P. De Napoli, E. Motolese, G. Prosdocimo*
- Selezione e preparazione del paziente: l'approccio pre-operatorio al trapianto di cornea - *M. Rolando*
 - Gestione del paziente nel post-operatorio del trapianto di cornea - *L. Fontana*

- 17,30-17,50 **KEYNOTE LECTURE**
Genetica - *F. Munier*

- 17,50-18,10 **KEYNOTE LECTURE**
Amniotic membrane: use and abuse - *J. Guell*

SABATO 27 FEBBRAIO 2010

AUDITORIUM

08,00-09,00 TAVOLA ROTONDA

GESTIONE INTRAOPERATORIA NELLA LAMELLARE ANTERIORE E POSTERIORE

Moderatori: *G. Caprioglio, G. Marchini, F. Montrone, E. Rapizzi*

- Endoteliale - *M. Busin*
- Big-Bubble - *L. Fontana*
- Risultati con Femtolaser - *L. Mosca*
- Laser - *P. Bonci*
- Manuale profonda - *G. Caramello*
- Cheratoplastica lamellare anteriore "Water-Pillow-Technique" *J. Krumeich*
- Titanium/Molybdenum/Cobalt Corneal Ring: Function and Value - *J. Krumeich*

09,00-10,10 TAVOLA ROTONDA

PROBLEMATICHE DEL POST-OPERATORIO

Moderatori: *R. Neuschuler, G. Ravalico, R. Sciacca*

- Astigmatismo nella lamellare e nella perforante - *A. Pocobelli*
- Patologia infettiva - *Al. Balestrazzi*
- Problematiche relative alla sutura - *E. Böhm*
- Problemi dell'interfaccia - *L. Spadea*
- Traumi - *A. Galan*
- Decorso in età pediatrica - *P. Vadalà*
- Scompenso precoce - *M. Nardi*

10,10-10,50 TAVOLA ROTONDA

DISTROFIE CORNEALI

Moderatori: *G. Calabria, U. Menchini, E. Polito*

- Classificazione - *S. Fruscella*
- Morfologia - *D. Ponzin*
- Confocale - *C. Traversi*
- Quando intervenire - *C. Genisi*

10,50-11,30 TAVOLA ROTONDA

CHIRURGIA DELLA SUPERFICIE OCULARE 10 ANNI DI TENTATIVI

Moderatori: *G. Beltrame, A. Rapizzi, P. Santoro*

- Terapia farmacologica nel pre e post-operatorio - *M. Rolando*
- Cellule staminali-trapianti limbus - *P. Rama*
- Amniotica - *R. Mencucci*
- Cosa rimane della vecchia chirurgia: tarsorrafia, ricoprimento congiuntivale *C. De Dominicis*

11,30-12,30 TAVOLA ROTONDA

FEMTOLASER

Moderatori: *G. Alessio, L. Menabuoni, V. Orfeo, C. Tamburrelli*

- Intralasek - *M. Fantozzi*
- Lamellare anteriore - *A. Rapisarda*
- Femtolaser prodromico alla Big-Bubble *L. Buzzonetti*
- Perforante - *A. Caporossi*
- Lamellare endoteliale - *E. Balestrazzi*
- Laser a confronto - *L. Mastropasqua*

12,30

Test di verifica di apprendimento

13,00

CHIUSURA CONGRESSO