

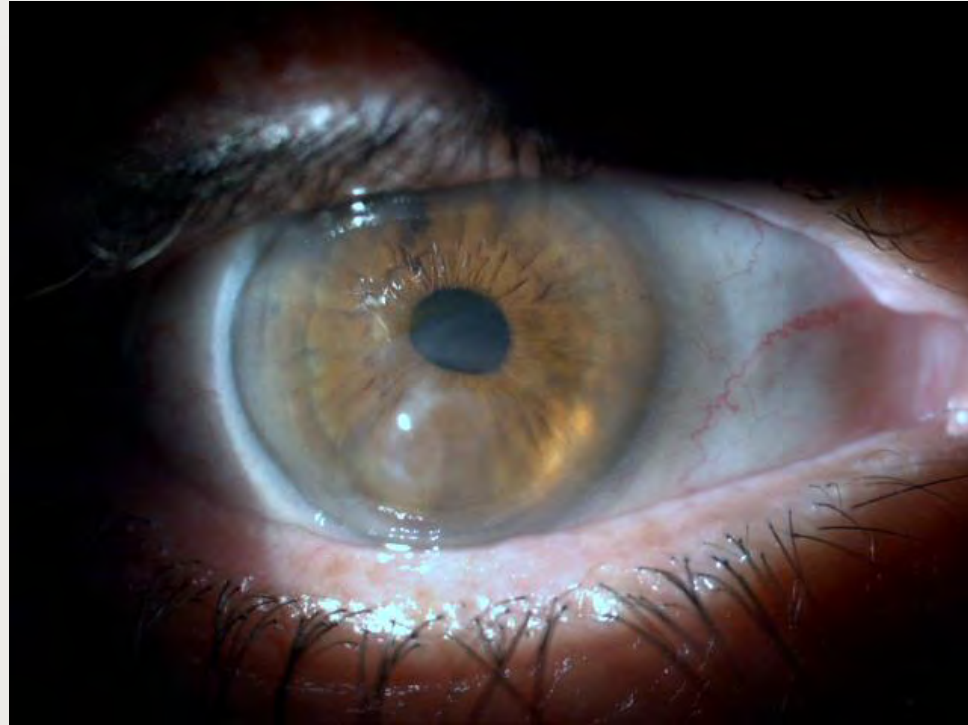


# NOUTĂȚI ÎN PROTECȚIA SUPRAFETEI OCULARE LA PACIENȚII CU ECTAZII CORNEENE

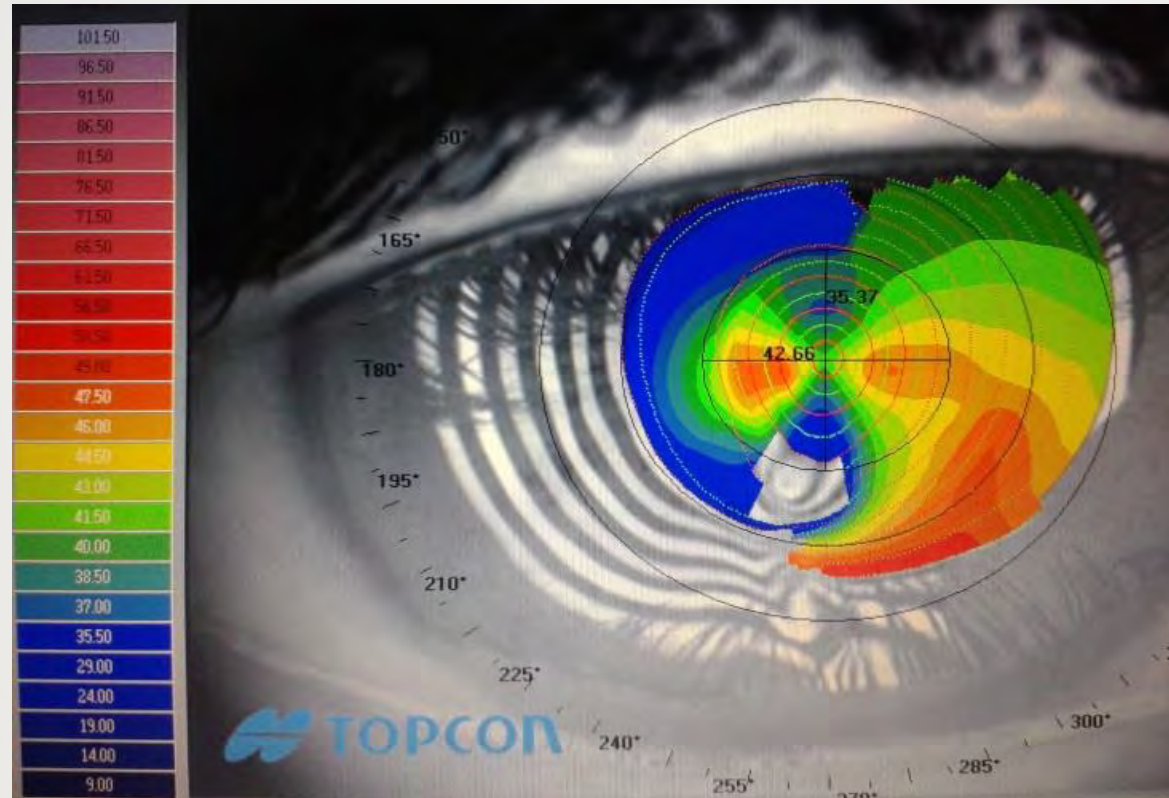
CĂTĂLINA CORBU, V. POTOP, MIHAELA  
CONSTANTIN, MIRUNA BURCEL,  
CĂTĂLINA IONESCU, DANA  
DĂSCĂLESCU

- Ectaziile corneene reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate de subțiere stromală corneană ce determină vicii de refracție cu scăderea secundară a acuității vizuale. Cea mai frecventă ectazie corneană este keratoconusul (KC), care este și cea mai studiată. Din aceeași categorie a ectaziilor corneene mai fac parte însă și keratoglobusul, degenerescența marginală pelucida (DMP) sau ectaziile corneene post chirurgie refractivă.
- Deși în zilele noastre, ectaziile corneene post chirurgie refractivă reprezintă o complicație mai puțin frecventă, această complicație este una severă, generând cazului un prognostic rezervat. Debutul afecțiunii poate avea loc la câteva zile, săptămâni, luni sau chiar ani post intervenția chirurgicală, de aceea pacienții candidați pentru chirurgie refractivă trebuie să fie aleși cu mare atenție.
- La ora actuală, aparatura de specialitate permite diagnosticarea ectaziilor corneene încă din stadii incipiente ale bolii, demonstrându-se modificările corneene atât de tip biomecanic, cât și structural sau de suprafață oculară.

Modificări ale suprafeței oculare la un pacient cu hidrops cornean acut apărut la un pacient cu keratoconus



# Topografie corneană la un pacient cu degenerescență marginală pellucida



In acest sens prin analiza filmului lacrimal la pacientii cu ectazii corneene s-a constatat:

- concentratie de proteine mai redusa probabil datorita cresterii concentratiei proteazelor
- alterarea expresiei proteinelor: cistatina, lipocalin-1, lipofilin si fosfolipaza A2:
  - Nivel redus al lactoferrinei, immunoglobulin A, lipofilina A and C
  - Nivel ridicat al albuminei
  - Nivel ridicat al MMP- 1, 3 , 7, 9 reponsabile de degradarea matricei extracelulare si secretate ca si raspuns la prezenta citokinelor (IL – 4, 5, 6, 8) and growth factors (TNF)
- Activarea celulelor T si nivel ridicat al prostaglandinelor

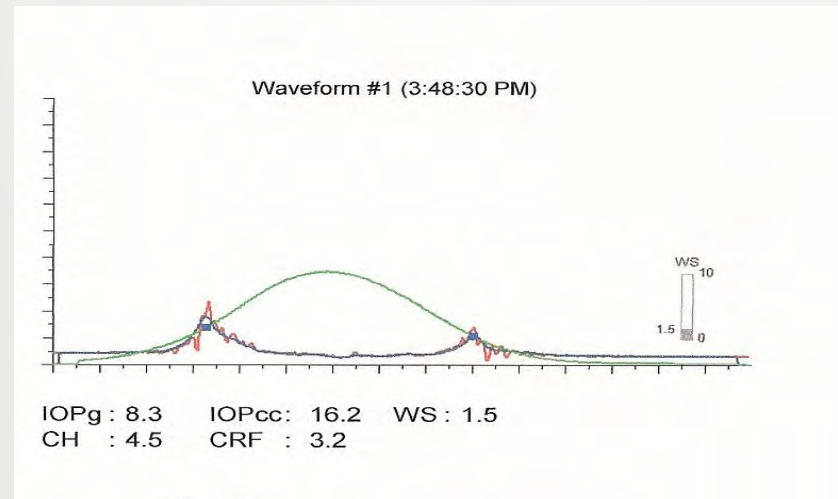
# MODIFICARI DE SUPRAFATA OCULARA APARUTE IN ECTAZIILE CORNEENE



## PROPRIETATI BIOMECHANICE IN ECTAZIILE CORNEENE

- Corneea reprezinta un sistem vascoelastic caracterizat prin elasticitate si rezistenta vascoasa, fiecare element structural putand sa influenteze proprietatile biomecanice:
  - Epiteliul cornean (10% din grosimea corneei), influenteaza vascoelasticitatea tisulara.
  - Colagenul, constituent important al membranei Bowman si al stromei, este responsabil de elasticitatea tisulara,
  - Proteoglicanii si keratocitele de la nivel stomal au rol de stabilizare a matricei extracelulare, reprezentand baza proprietatilor vascoelastice corneene.
- Elasticitatea este capacitatea unei substante sau a unui material de a reveni la forma initiala in urma unui stres mecanic dupa indepartarea acestuia indicand rezistenta statica ce are ca principiu deformarea direct proportionala sub actiunea unei forte, independent de durata sau intensitatea acesteea.
- Rezistenta vascoasa, teoretic reprezinta rezistenta fata de forta si depinde de viteza cu care a fost aplicata. Astfel, viteza deformarii este mai mare decat rata relaxarii, substantele vascoase nerecapatandu-si forma originala imediat dupa oprirea fortei, ci mult mai lent.

- In vivo proprietatile biomecanice corneene pot fi masurate cu:
  - Ocular Response Analyser (ORA)
  - Corneal Visualization Scheimpflug Technology
- ORA este un tonometru non-contact, care inregistreaza deformarea corneei in timpul indentatiei centrale cu un flux rapid de aer. Aceasta masuratoare cuprinde 2 timpi importanti si anume presiunea 1 (P1) care indica forta necesara pentru a aplana cornea si presiunea 2 (P2) ce reprezinta forta pentru a reveni la forma initiala in timp ce jetul de aer descreste in intensitate.





- Parametrii masurati cu ORA :

- histerezisul cornean (CH) indica caracteristicile vascoelastice ale corneei si este calculat prin diferenta dintre cele doua presiuni ale aplanatiei ( $CH = p_1 - p_2$ )

- factorul de rezistenta corneana (CRF) descrie rezistenta generala corneana calculata ca o functie liniara a celor doua presiuni obtinute in urma indentatiei. Conform teoriilor, CRF reprezinta indicatorul elasticitatii corneene si rezultatul unei formule care se bazeaza pe corelatia dintre P1, P2 si grosimea centrala a corneei ( $CRF = P_1 - 0.7 * P_2$ )

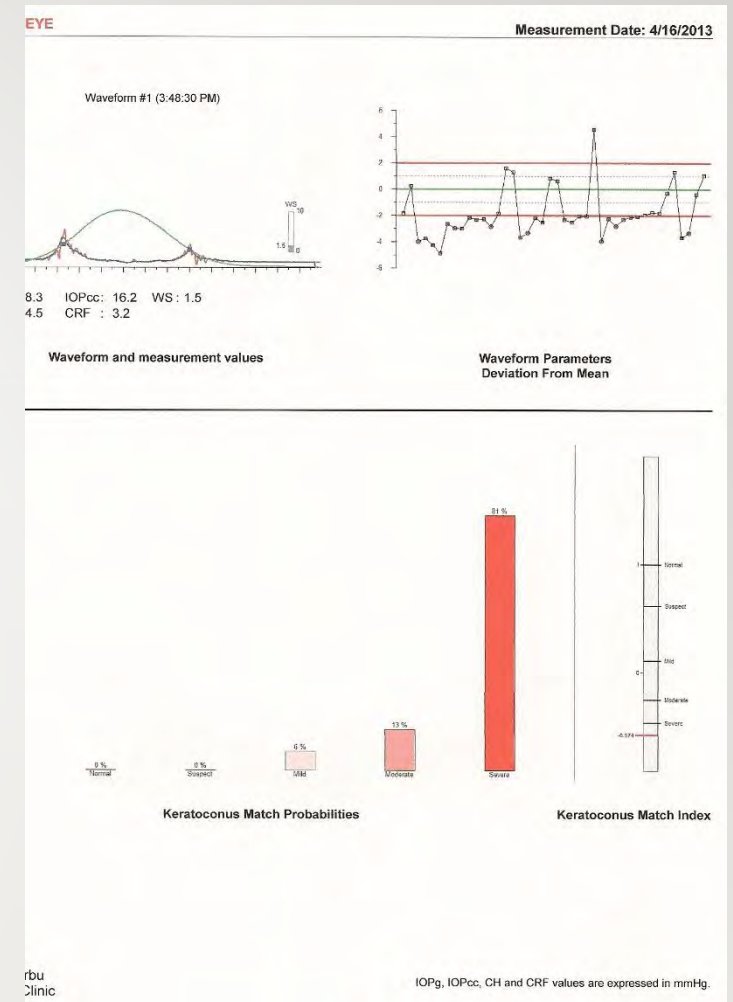
- presiunea intraoculara echivalenta cu cea obtinuta prin masurare Goldmann (IOPg) calculata prin media aritmetica a celor doi timpi ai indentatiei cu formula  $P_1 + P_2 / 2$ ;

- presiunea intraoculara compensata cornean (IOPcc) care este cel mai putin influentata de proprietatile elastice ale corneei si de grosimea acesteia.

- Valorile normale ale CH sunt de aproximativ  $10.8 \pm 1.6$  mmHg iar ale CRF de  $10.7 \pm 1.5$  (Pillat et al.)

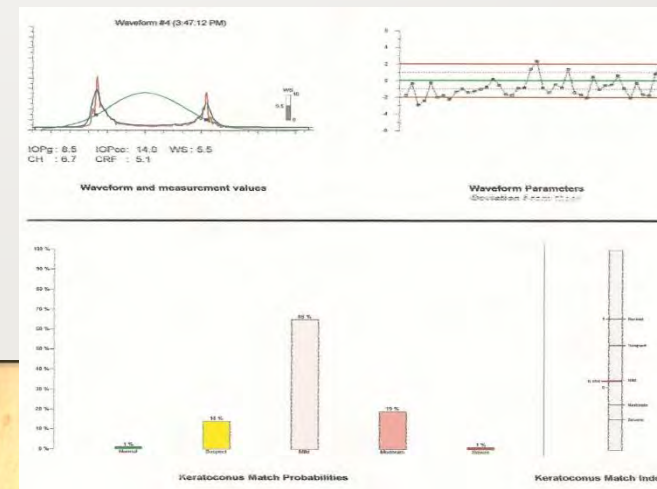
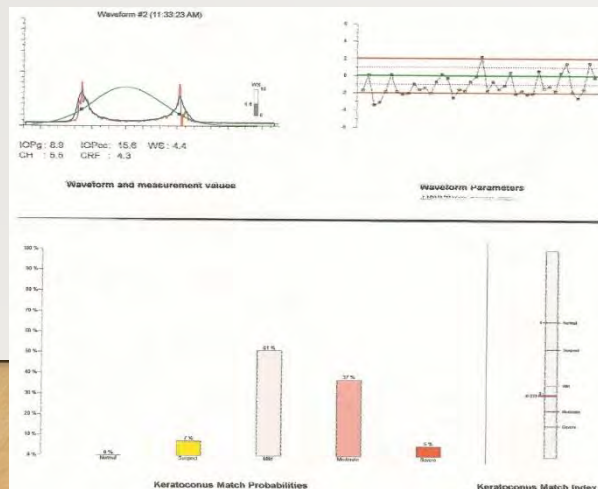
- ORA ofera informatii nu numai cu privire la CH, CRF dar si cu privire la existenta sau nu a afectiunii si a severitatii acesteea prin indicele de keratoconus (KMI) si indicele de probabilitate a keratoconusului (KMP) evaluat procentual ca: normal, suspect, incipient, moderat, sever.

- Cercetarile efectuate pana in prezent demonstreaza ca la pacientii cu ectazii corneene atat CH cat si CRF sunt scazute semnificativ (in special CRF).
- Valorile acestor parametrii sunt cu atat mai mici cu cat stadiul evolutiv al afectiunii este mai avansat.
- KMI si KMP au valori cu atat mai mari cu cat stadiul este mai avansat



# MODIFICARI BIOMECANICE APARUTE DUPA CROSSLINKING

- In prima luna dupa crosslinking CH si CRF inregistreaza valori mai mici, ulterior revin la valorile originale iar CRF are tendinta de crester.
- Eficacitatea crosslinking-ului poate fi monitorizata prin mentinerea constanta sau chiar imbunatatirea valorilor acestor parametrii.
- De asemenea studiile de biomecanica arata ca in cazurile cu evolutie favorabila dupa crosslinking se modifica si aspectul graficului indicilor de probabilitate a keratoconusului in sensul devierii spre stanga a procentelor. Software-ul ORA cel mai recent, care se bazeaza pe o analiza detaliata a undelor, arata o crestere cu 35% a ariei sub varfurile 1 si 2 care denota o imbunatatire a omogenitatii si a rigiditatii corneene dupa crosslinking.



# MODIFICARI ALE SUPRAFETEI OCULARE APARUTE LA PACIENTII CU ECTAZII CORNEENE

Suprafața oculară reprezintă prima unitate funcțională ce separa globul ocular de mediul extern (2). Suprafața oculară determină o protecție din punct de vedere anatomic, fiziologic fiind formată de epiteliul conjunctivei palpebrale și bulbare, limbul corneo scleral, epiteliul corneal și filmul lacrimal. Secundar se adaugă suprafața pleoapelor, genele, glandele Meibomius și sistemul lacrimal, elemente foarte importante pentru protecția funcției suprafeței oculare. Existența unei anomalii de structură sau statică palpebrala, factorii traumatici, toxici, alergici sau inflamatori pot modifica integritatea și funcționalitatea normală a suprafeței oculare)

La pacienții cu ectazii corneene s-a întâlnit un grad mare de instabilitate a filmului lacrimal, asociată cu subțierea centrală a epiteliului accentuată de tendința pacienților de a se freca la ochi. La nivel stromal cornean apare o reducere a numărului de fibre de colagen cu dezorganizarea arhitecturii acestora asociate cu modificarea densității și morfologiei keratocitelor la nivelul stromei anterioare (7) (8). Toate aceste modificări, asociate cu rupturi la nivelul membranei Bowman, cu scăderea cantității de proteoglicani din matricea stromală extracelulară și cu diminuarea grosimii acesteia conduc la pierderea integrității structurale corneene și instabilității biomecanice a țesutului cornean ceea ce determină apariția ectaziei corneene (7) (8).

Prezența de matrixmetaloproteinaze (MMP) în lacrimile pacienților cu keratoconus și degenerescență marginală pellucida arată existența unui proces distructiv tisular în patogeneza acestor afecțiuni (13). La pacienții cu KC s-a dovedit un nivel ridicat al MMP 1, MMP 3, MMP 7, MMP 9, proteine secretate ca răspuns la prezența factorului de necroză tumorală (TNF) și citokinelor inflamatorii IL4, IL5, IL6 și IL8 responsabile de degradarea matricei extracelulare (6) (10) (14). MMP 9 s-a dovedit a avea valori crescute și în lacrimile pacienților cu DMP, mai crescute decât în lotul pacienților cu KC și mult mai crescute decât în lotul martor

Mai mult decât atât, există studii care arată o concentrație crescută a citokinelor inflamatorii (IL-1 beta și IL-4, IFN-gamma și IL-6 ) la pacienții cu KC comparativ cu rudele acestora și în plus s-au demonstrat niveluri mai mari la rudele pacienților cu KC față de lotul martor (10). Astfel, concentrațiile biomarkerilor în rândul rudelor sunt mai scăzute comparativ cu pacienții cu KC, însă sunt mai crescute comparative cu indivizii normali (10). Acest studiu dovedește încă o dată factorul familial și importanța inflamației în patogeneza ectaziilor corneene. Totodată având aceste informații putem urmări mai atent rudele pacienților cu KC și astfel putem identifica precoce anumite cazuri (10)

Instabilitatea filmului lacrimal poate genera anomalii de distribuție ale acestuia (staining). Cauzele pot fi relația anormală dintre corneea deformată și complexul suprafață oculară-pleoape asociată cu o alterare cantitativă sau calitativă a secreției de mucină și reducerea nivelului de glicozaminoglicani demonstrate prin microscopie confocală (9) (10). Componenta apoasă a filmului lacrimal la pacienții cu ectazii corneene este similară cu cea a indivizilor sănătoși, deși în multe cazuri valorile timpului de rupere a filmului lacrimal sunt reduse datorită modificării celorlalte componente ale filmului lacrimal și sunt corelate cu severitatea afecțiunii (6). De asemenea, aceștia prezintă și un scor ridicat al stainingului la fluoresceina sau roz-Bengal.

- **Instabilitatea filmului lacrimal determinata de:**

- Anomaliile de distributie a filmului lacrimal deja alterat (staining) cauzate de relatia anormala dintre corneea deformata conic si complexul suprafata oculara-pleoape accentuate de tendinta pacientilor de a se freca la ochi,
- Alterarea cantitativa sau calitativa a secretiei de mucina,
- Reducerea nivelului de glicozaminoglicani (microscopie confocala)

# MODIFICARI APARUTE LA PACIENTII CU ECTAZII CORNEENE

- Diminuarea si morfologia anormala a nervilor corneeni sub-bazali sau stromali (termoreceptorii la rece sunt redusi numeric si se afla in stare de excitatie cronica). Aceasta alterare alaturi de hiperosmolaritate sunt principalele cause de sensibilitate semnificativ redusa. Sensitivitatea corneana este redusa in special la purtatorii de lentil de contact si dupa crosslinking.
- Componenta apoasa este similara cu a indivizilor sanatosi, dar in multe cazuri valorile BUT sunt reduse si corelate cu severitatea afectiunii)
- Scor ridicat staining la fluoresceina sau roz-Bengal (cu atat mai mare cu cat stadiul este mai avansat)
- Ex cytologic arata pierderea celulelor goblet si un grad ridicat de metaplasia celulelor scuamoase conjunctivale (impresie citologice); modificarile lor arata extinderea si progresia keratoconusului
- Cercetarile recente noteaza adenosine tetrafosfatul ca si biomarker pentru sindromul de ochi uscat, nivelul acestuia fiind proportional cu severitatea afectiunii, iar la pacientii cu keratoconus se gaseste intr-o concentratie de 20 de ori mai mare comparativ cu persoanele sanatoase.



# PROTECTIA SI AGRESAREA SUPRAFETEI OCULARE

1. Corectie optica aeriata
2. Corectie cu lentile de contact moi
3. Corectie cu lentile de contact rigide
4. Corectie cu lentile de contact sclerale
5. Crosslinking
6. Medicamentos – systemic (igieno-dietetic): vitamin D3 si omega3
  - topic: lacrimi artificiale, antiinflamatorii, imunomodulatori, antibiotice

## **1. CORECTIA AERIANA:**

- asigura protectia suprafetei oculare fata de factorii de mediu (aer conditionat, vant, umiditate redusa ) sau in timpul desfasurarii anumitor activitati ( citit lucru la computer, sofat)

## **2. LENTILE DE CONTACT MOI:**

- asigura permeabilitate crescuta la oxygen,
- rol terapeutic post interventii chirurgicale,
- imbunatatire a acuitatii vizuale
- crestere a tolerantei la portul lentilelor rigide (piggy-back).

**3. LENTILE DE CONTACT DURE:** corectie acuitate vizuala, permit circulatia lacrimilor

## **4. LENTILE SCLERALE:**

- imbunatatirea calitatii vietii prin reducerea fotofobiei si discomfortului
- imbunatatesc acuitatea vizuala
- asigura support pentru vindecarea suprafetei oculare si protectia suprafetei oculare impotriva diferitilor agenti de mediu
- sunt fabricate din material gaz-permeabil ce permite trecerea oxigenului, lichidul din cupa asigura o lubrifiere constanta prin (bathing the eye in a pool of artificial tears)

Corecția optică cu lentile de contact dure la un pacient cu ectazie corneană



# LENTILE DE CONTACT – REACTII ADVERSE

Lentilele de contact reprezintă o reală salvare pentru pacienții cu ectazii corneene, dar acestea nu sunt lipsite de riscuri și reacții adverse. Pacienții cu ectazii corneene sunt purtatori cronici de lentile de contact, iar acest fapt induce modificări ale suprafeței oculare. Până în prezent nu s-a evidențiat o diferență în funcție de tipul LC.

Reacțiile adverse sunt direct corelate cu durata de purtare a lentilelor de contact și mai puțin corelate cu stadiul bolii:

- creșterea disfuncției suprafeței oculare
- iritație mecanică și inflamație ce pot determina obstrucție glandulară
- creșterea ratei metaplaziei epiteliale
- scăderea densității celulelor epiteliului bazal
- creșterea diametrului glandular cu secreție reactive
- creșterea concentrației de IL 6 și IL 8 în lacrimi
- creșterea densității keratocitelor evidențiate la microscopia confocală.

## 5. CROSSLINKING

- Procedura minim invaziva ce are ca scop intarirea si multiplicarea fibrelor de colagen existente in stroma anterioara corneana prin interactiunea agentului fotosenzibilizant (riboflavina) cu lumina ultravioleta de tip A
- Creste rezistenta la digestia enzimatica
- Modifica suprafetei oculare prin:
  - Citotoxicitatea UVA (apoptoza keratocitelor si repopulare cu keratocyte active)
  - Remodelare epiteliala
  - Compactare stromala
  - Hipoestezie corneana
- OSDI, Osmolaritate, BUT, Schirmer, clearance tear nu se modifica dupa CXL

# TERAPIA MEDICAMENTOASA

## LACRIMI ARTIFICIALE:

- Toxicitate redusa
- Administrare sigura
- Diminua iritatie ocular prin continutul de polimeraza solubila in apa
- Netezesc neregularitatile corneene ceea ce determina imbunatatirea functiei vizuale
- Creste grosimea filmului lacrimal si diminua rata de evaporare

Compozitie lacrimi artificiale: polymers, preservatives, electrolytes, lipid - containing

- Din punct de vedere chimic ele sunt compuse din: polimeri, conservanți, electroliți, lipide.
- **Polimerii** pot fi derivați de celuloză ce cresc vâscozitatea și reasează epiteliul lezat, polioli ce cresc lubrifierea fără a avea proprietăți vâscoase, polivinil alcool cu vâscozitate scăzută ce are rol de agent de umectare, povidone ce se asociază cu polivinil alcool și accentuează capacitatea de umectare. Acidul poliacrilic are proprietăți vâscoase și crește timpul de menținere pe suprafața ocular și nu în ultimul rând acidul hyaluronic care asigură vâscozitate.
- **Conservanții** de tip acid etilendiaminotetraacetic, clorambutol, clorură de benzalconiu, parabeni, perborat de sodiu) pot exacerba inflamația.
- **Electroliții** au un rol important în vindecarea leziunilor corneene, potasiul menține grosimea central corneană, iar bicarbonatul îmbunătățește reepitelizarea corneei și protejează stratul mucinic.
- **Conținutul lipidic** al lacrimilor artificiale reface constituenții lipidici ai filmului lacrimal și îmbunătățesc structura lipidică scăzând rata evaporării lacrimilor.

## CICLOSPORINA A

- Ciclosporina reprezintă un peptid cu origine fungică și proprietăți imunosupresive. Inhibă producția citokinelor proinflamatorii și reglează eliberarea citokinelor antiinflamatorii.
- De asemenea, inhibă apoptoza, crește valoarea testului Schirmer și scade stainingul la fluoresceină.
- Eficacitatea începe la aprox 4 săptămâni și ajunge până la 3 luni. Efectele adverse include senzație de jenă, arsură, corp străin

## LIFITEGRAST

- Soluția de lifitegrast scade stainingul cornean și îmbunătățește simptomatologia oculară, inhibând celulele T proinflamatorii prin adeziunea celulelor T la moleculele de adeziune intracelulară 1 (ICAM-1)



## **TACROLIMUS**

Este un antibiotic ce face parte din clasa macrolidelor, inhibă calcineurina, are effect antiinflamator, imunosupresor, inhibă eliberarea TNF și activarea limfocitelor și îmbunătățește stainingul cornean

## **AZITROMYCIN**

Azitromicina are efect antiinflamator inhibând migrația celulară, activând factorul nuclear și expresia citokinelor proinflamatorii (31) (28). Rolul este de a îmbunătăți simptomatologia ocular și stainingul cornean

## **TETRACICLINE**

Reprezintă un agent bacteriostatic cu proprietăți antiinflamatorii ce suprimă producția de lipase stafilococice și îmbunătățește simptomatologia de ochi uscat

## Antiinflatoarele steroidiene și nonsteroidiene

- Antiinflatoarele steroidiene și nonsteroidiene Scad inflamația prin reducerea IL 1 și TNF alfa. Ele scad sensibilității corneene și a discomfortului ocular, scad stainingul la fluoresceină. Pranoprofen și bromfenac sodic inhibă epoxidaza și sinteza acidului arachidonic (28). Ele ameliorează semnele și simptomele, scad expresia de antihen leucocitic uman II (HLADR) (28).
- Ca reacții adverse întâlnim melting cornean, împiedicarea vindecării leziunilor corneene, glaucoma, cataractă. Pranoprofen și bromfenac sodic au mai puține reacții adverse față de restul produselor disponibile pe piață.

### Secretagog

- Reprezintă un factor de creștere nervoasă ce stimulează homeostazia corneană. Diquafosolul stimulează secreția lacrimală și de acid sialic (27).