



# Cross-Linking

**Edoardo Stagni, MD, PhD**  
**Massimo Filippello, MD, PhD**  
**Clinica Di Stefano Velona**  
**Catania**

XXXVI Congresso SOSI L'Occhio che invecchia up-date di Chirurgia  
Acireale 14-16 Aprile 2011



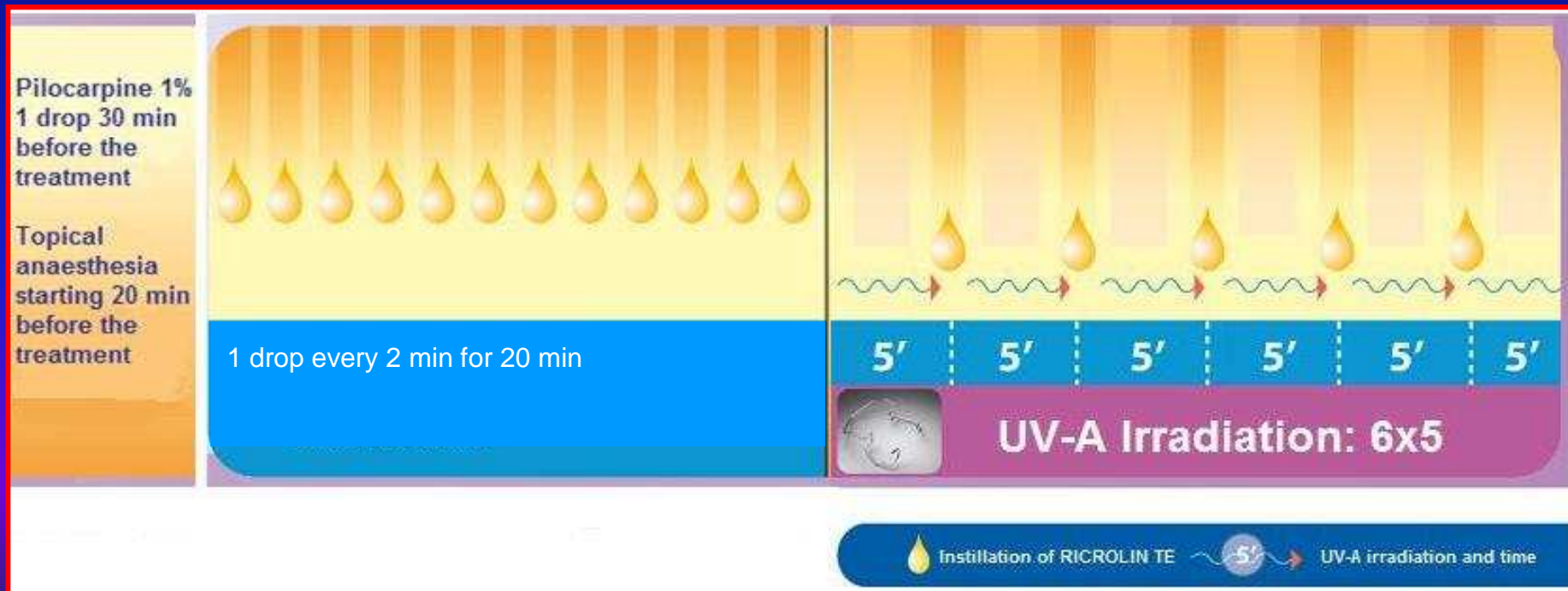
# Cross-Linking Epi-off



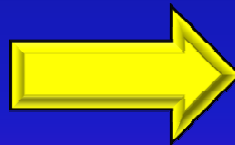
# CXL Epi-off

## Criteri di inclusione e tecnica

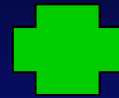
- Età tra 12 e 30 anni
- K medio < 55D
- **Thinnest point > 400  $\mu$**
- Assenza di strie di Vogt e di Reticular Dark Microstrie
- KC in stadio I o II
- Asimmetria Corneale < 12 D
- Pachimetria > 400  $\mu$ m



# Cross-linking transepiteliale



# Riboflavina e Destrano T500



**Bio-enhancer**



**Foto-enhancer**

Composizione qualitativa  
fornita dal Committente:

Riboflavina fosfato sodica  
EDTA 2Na

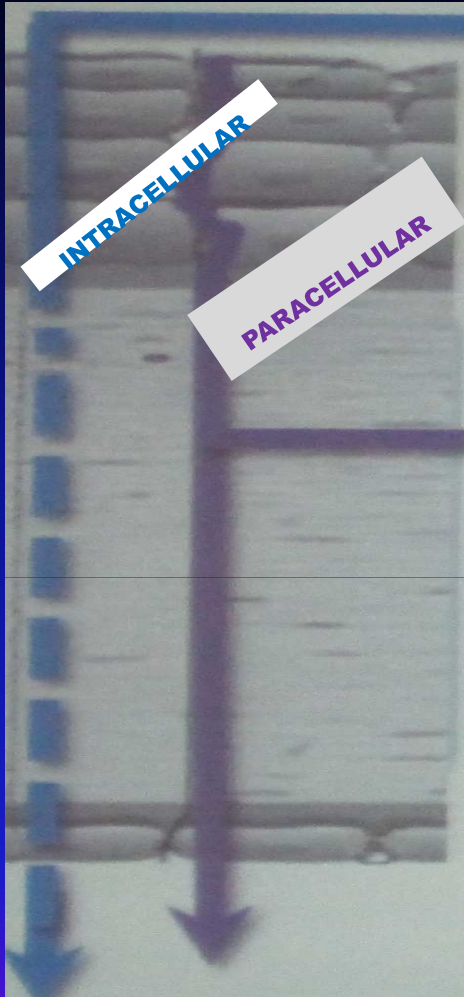
Tris

Destrano

Tampone fosfato

Acqua depurata

**BREVETTO RM2008A000472**



**INTRACELLULAR ROUTE (predominantly LIPOPHILIC DRUGS)**

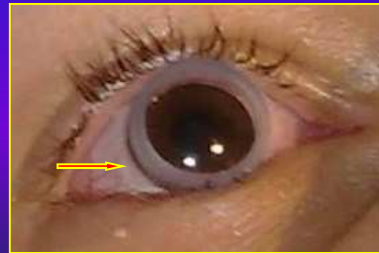
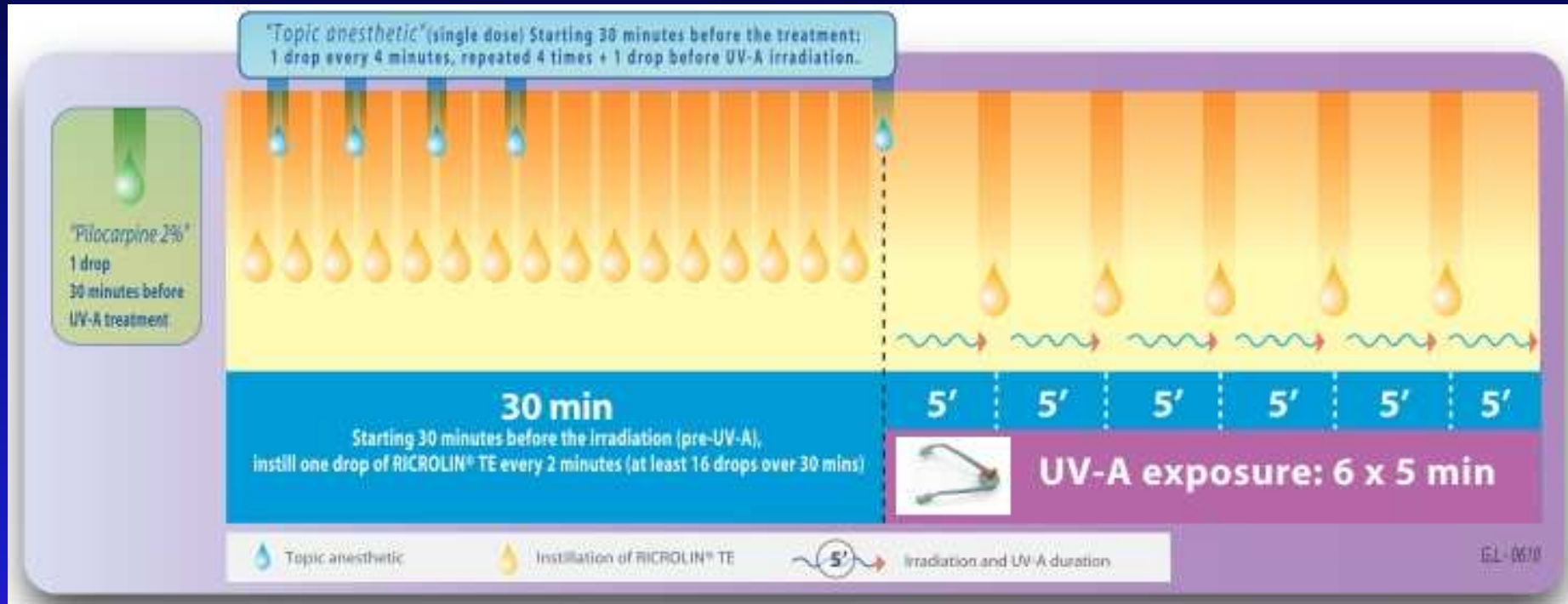
**PARACELLULAR ROUTE (predominantly HYDROPHILIC DRUGS)**

Gli “Enhancers” aumentano la penetrazione oculare di **farmaci idrofili** allentando temporaneamente le TIGHT JUNCTIONS EPITELIALI, cioè aprendo temporaneamente una **via paracellulare** per l’assorbimento del farmaco

Per gentile concessione del Dr. Gualdi

# CXL Epi-oN

## Tecnica



# Risultati

## Acuità visiva (logMar)

	Pre CXL		18 months	
	CXL	Control s	CXL	Control s
UCVA	0,71 ±0.1 2	0,84 ±0.23	0,48 ±0.34	0,98 ±0.41
BCVA	0,35 ±0.2 3	0,46 ±0.21	0,24 ±0.77	0,64 ±0.39



## Cheratometria centrale (3 mm)

	Pre CXL		18 months	
	CXL	Control s	CXL	Control s
Sim kS	51,02 ±1.10	51,12 ±1.02	48,05 ±0.21	52,12 ±0.47
Sim kF	45,13 ±0.97	46,05 ±0.99	44,43 ±0.35	46,88 ±0.22
Sim Cyl	5,89	5,07	3,62	5,24



# Risultati

## Pachimetria

### CXL

Pre: 412,9±21.5

Post: 410,3±15.3

### Controls

Pre: 423,3±12.2

Post: 409,0±16.5

statistically not significant (p<0.5)

## Conta endoteliale (cell/mm<sup>2</sup>)

### CXL

Pre: 2427 ± 236.4

Post: 2387 ± 361.0

### Controls

Pre: 2523 ± 198.2

Post: 2474 ± 241.0

statistically not significant (p< 0.5)

## Cheratometria centrale (3 mm)

	Pre CXL		18 months	
	CXL	Control s	CXL	Control s
Sim kS	51,02±1 .10	51,12±1 .02	48,05±0 .21	52,12±0 .47
Sim kF	45,13±0 .97	46,05±0 .99	44,43±0 .35	46,88±0 .22
Sim Cyl	5,89	5,07	3,62	5,24

p<0.05

# Risultati

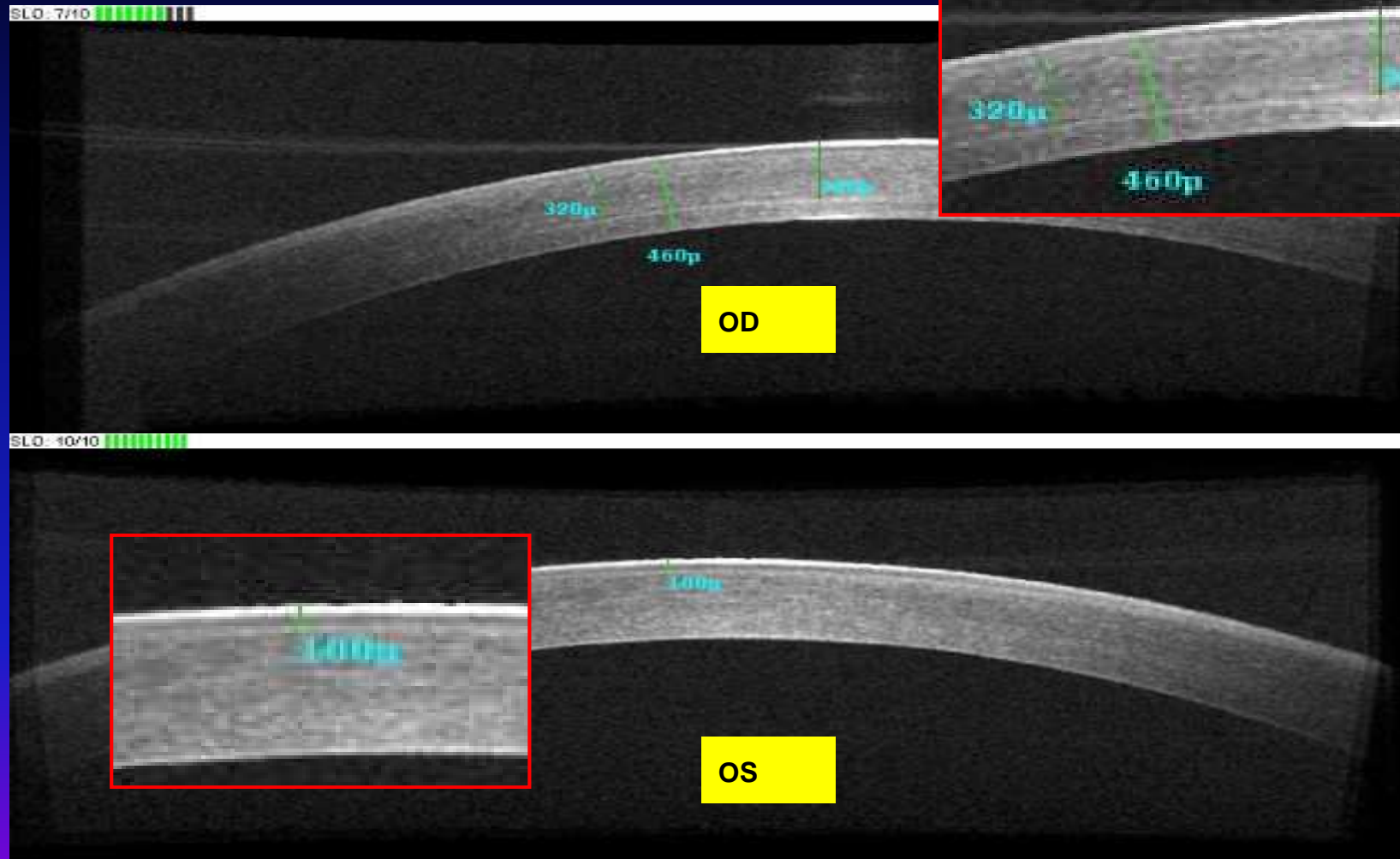
## Curvatura massima(KcAK) e indici CLMI (Ma, Mc)

	Pre CXL		18 months	
	CXL	Controls	CXL	Controls
	Kc ak	59,12±1 .10	58,89±2 .02	57,95±0 ,87
Mc	56,46±0 .97	56,31±1 .93	55,81±0 .93	59,04±1. 27
Ma	23,89±0 .75	21,91±2 .05	20,92±1 ,21	25,08±0. 51

## Aberrometria corneale

	Pre CXL		18 months	
	CXL	Ctrl	CXL	Ctrl
R M S	4,68±0. 27	4,43±0. 75	3,93±0.73	4,97±0.78
C O M A	2,21±0. 97	2,28±1. 93	2,11±0.68	2,79±0.91
S.A.	0,98±0. 15	1,12±.0 52	0,0,73±0. 49	1,37±0,92

# OCT corneale SLO/OTI



OD: CXL tradizionale – OS: CXL TE

# terapia post-operatoria

## obiettivi

- controllare la sintomatologia dolorosa (**FANS**)
- accelerare la riepitelizzazione e favorire i processi di guarigione (**Aminoacidi**)
- permettere la ricostituzione della normale citoarchitettura stromale (**Aminoacidi**)
- non interferire con il meccanismo di cross-linking

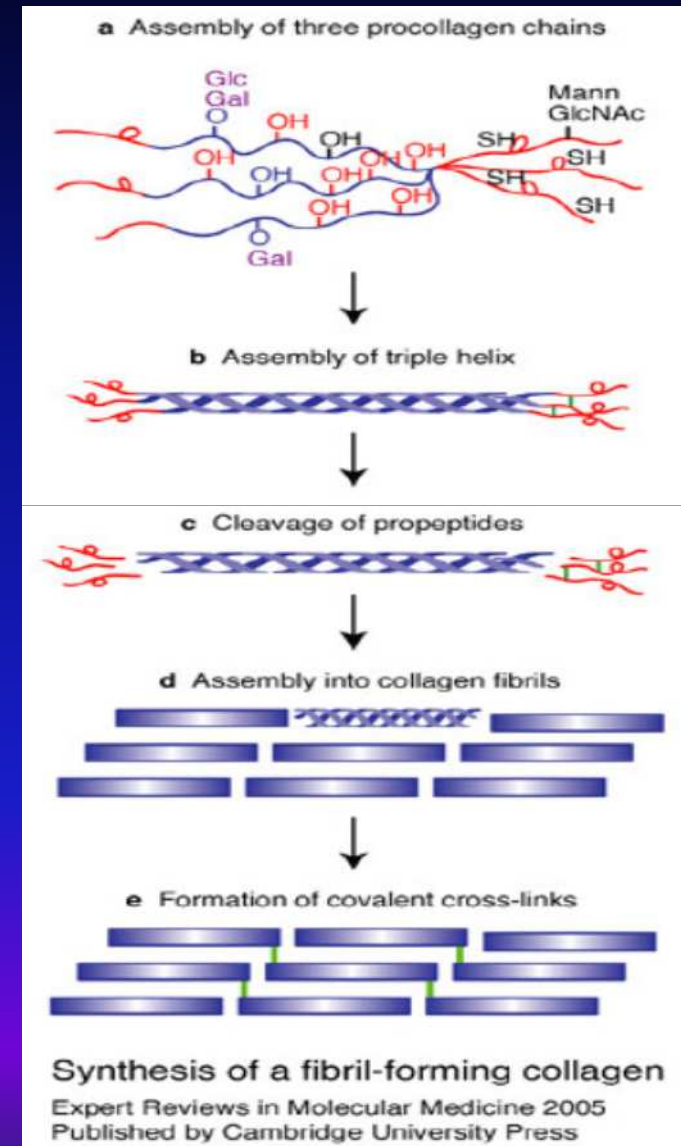
# Ruolo della lisina

**“The hydroxylysylpyridinoline crosslinks showed decreases in all the Plod1(-/-) tissues.”**

Takaluoma K et al, *Tissue-specific changes in the hydroxylysine content and cross-links of collagens and alterations in fibril morphology in lysyl hydroxylase 1 knock-out mice*, J Biol Chem. 2007 Mar 2;282(9):6588-96.

**“The hydroxylysine glycosides were determined in the gap region of collagen where it could act as a peg to facilitate fibre formation and so its role is essential for corneal transparency.”**

Ibrahim J et al, *Pinpointing the sites of hydroxylysine glycosides in peptide alpha 1-CB7 of bovine corneal collagen, and their possible role in determining fibril diameter and thus transparency*. Biochim Biophys Acta. 1989 Jul 21;992(1):9-22.



# Conclusioni

La procedura del CXL TE permette di allargare i criteri di inclusione dei pazienti affetti da cheratocono rispetto al CXL con disepitelizzazione, grazie a:

- **Miglior compliance dei pazienti** (possibilità di trattare soggetti under 15 e “pazienti complicati”)
- **Intervento più semplice** (tecnica accessibile a chiunque)
- **Assenza di complicanze dovute alla disepitelizzazione** (haze – congiuntiviti - ...)
- **Nessun dolore post trattamento**
- **Qualsiasi età**
- **Spessore corneale < 400 micron**
- **Mantenimento dell'acuità visiva pre-trattamento**
- **Possibilità di effettuare entrambi i CXL sul medesimo soggetto** (potenziamento dell'effetto)

# Ocular iontophoresis for Trans-Epithelial CXL with Riboflavin

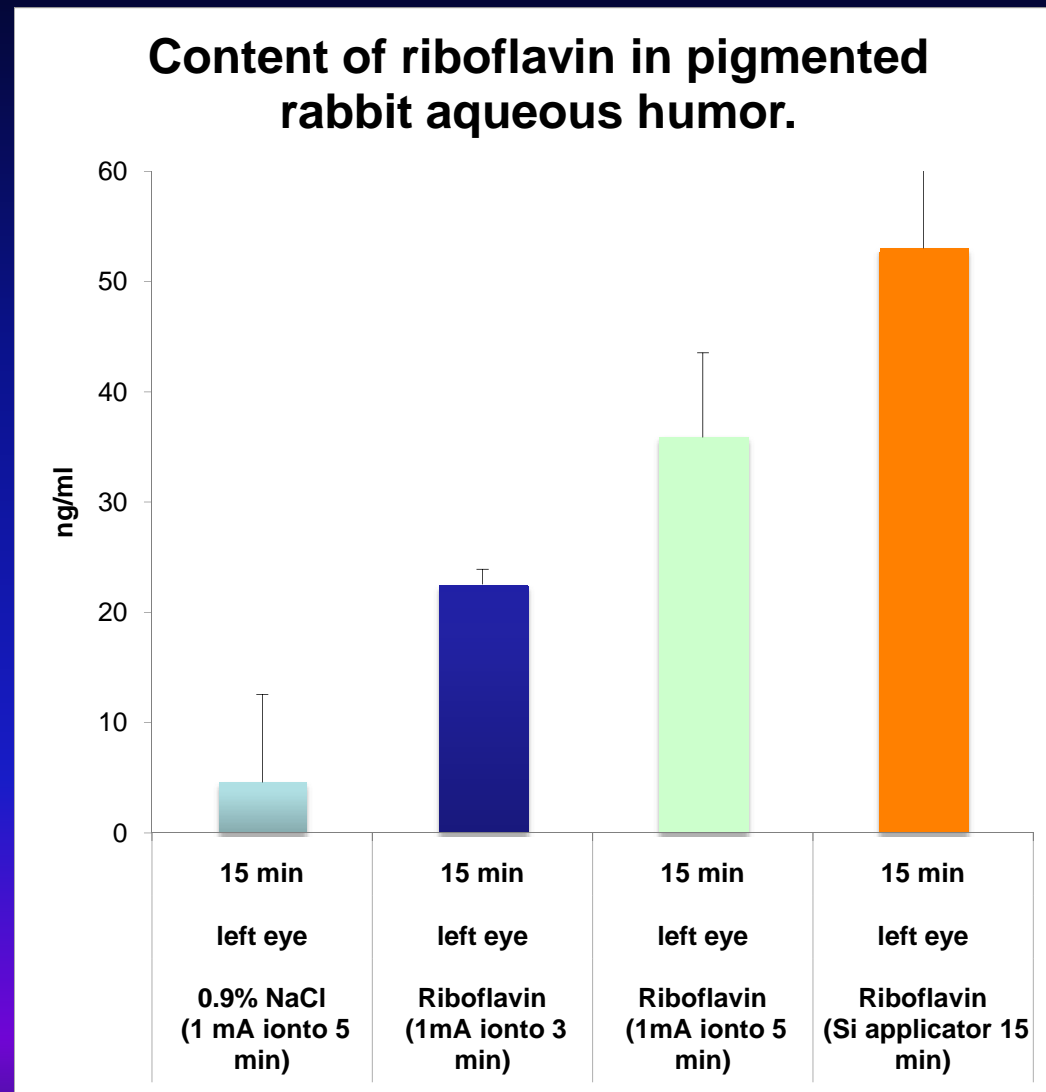
PubMed

Search: iontophoresis cornea

Results: 1 to 20 of 94

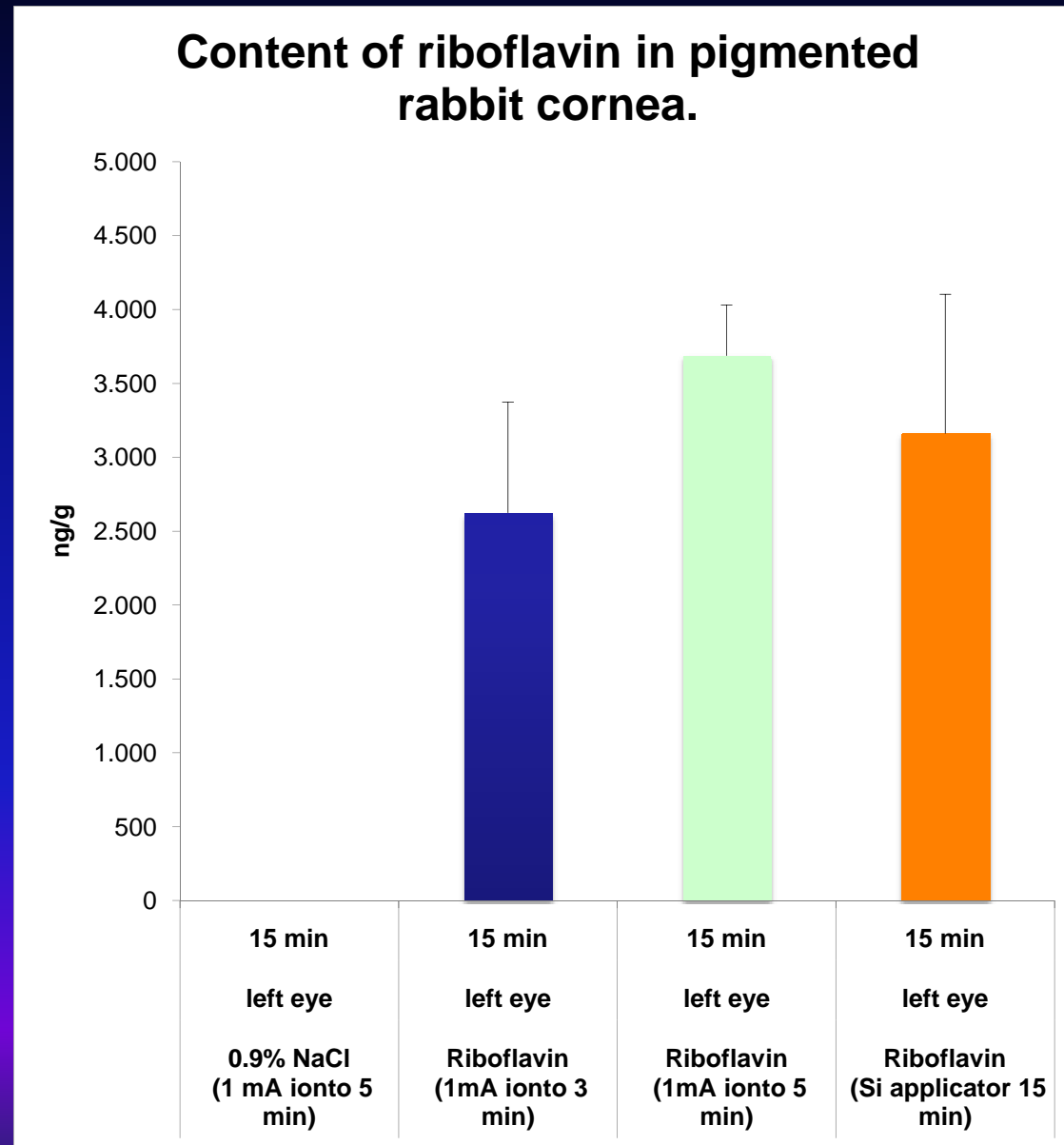
- M. Halhal et al, Iontophoresis: from the lab to the bed side, Experimental Eye Research 78 (2004) 751–757
- Gratieri T et al, Excised porcine cornea integrity evaluation in an in vitro model of iontophoretic ocular research, Ophthalmic Res. 2010;43(4):208-16
- Vaka SR et al, Transcorneal iontophoresis for delivery of ciprofloxacin hydrochloride, Curr Eye Res. 2008 Aug;33(8):661-7
- KANAIZUKA D, Fundamental and experimental studies on iontophoresis of vitamin B2 (FMN & FAD), Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1961 Jul 10;65:1147-61
- Tonjum AM et al, Quantitative study of fluorescein iontophoresis through the cornea., Am J Ophthalmol. 1971 Jun;71(6):1328-32

# results: aqueous humor





# results: cornea

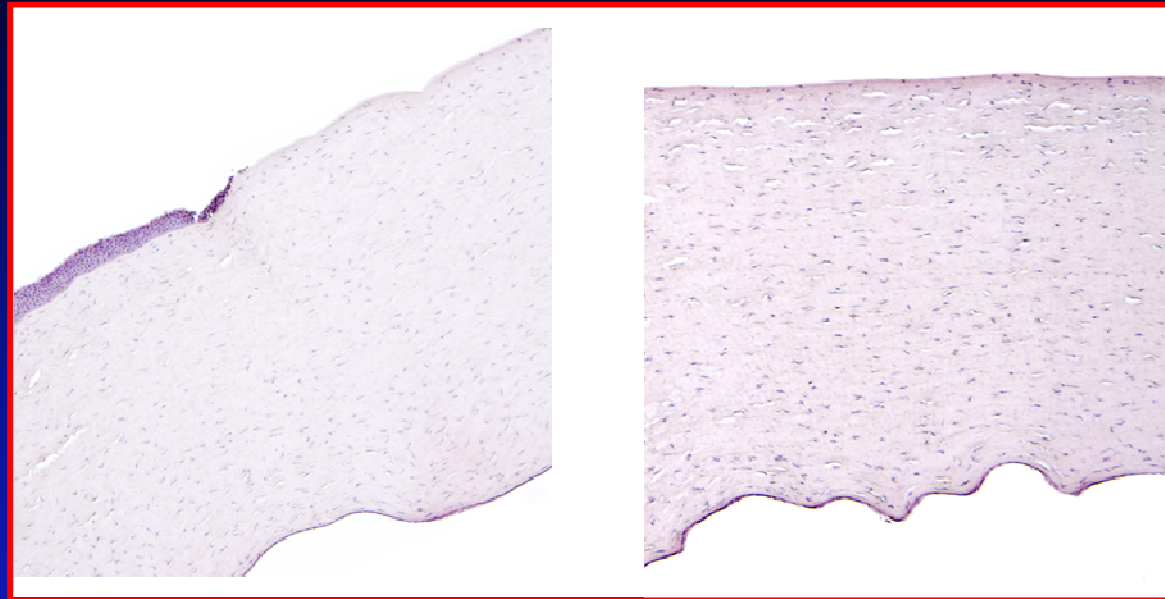


# Trial conclusion

- ★ Il rilascio di Riboflavina con la iontoforesi è superiore a quello senza corrente
- ★ Il tempo di imbibizione può essere ridotto da 30 min a 5 o 3 min
- ★ Il contenuto di Riboflavina è proporzionale al tempo di applicazione della iontoforesi
- ★ La corrente di 1 mA è sicura per l'occhio, correnti più elevate andrebbero sperimentate

# Esame istologico di cornee di maiale trattate con riboflavina e UV-A 15 mW/cm<sup>2</sup>

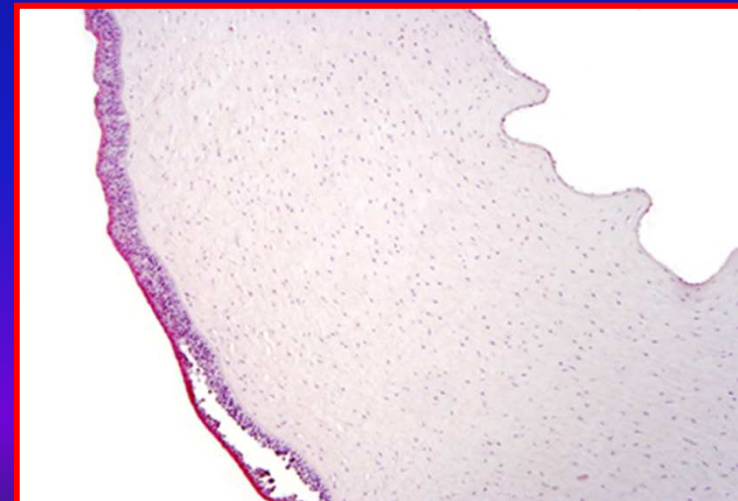
3 Min



6 Min



9 Min





**VI RINGRAZIO PER L'ATTENZIONE**

VI RINGRAZIO PER L'ATTENZIONE