



Università degli Studi di Palermo
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche
Sezione di Oftalmologia
Responsabile: Prof. Salvatore Cillino



L'occhio che invecchia: stroma ed endotelio corneale

Francesco Di Pace



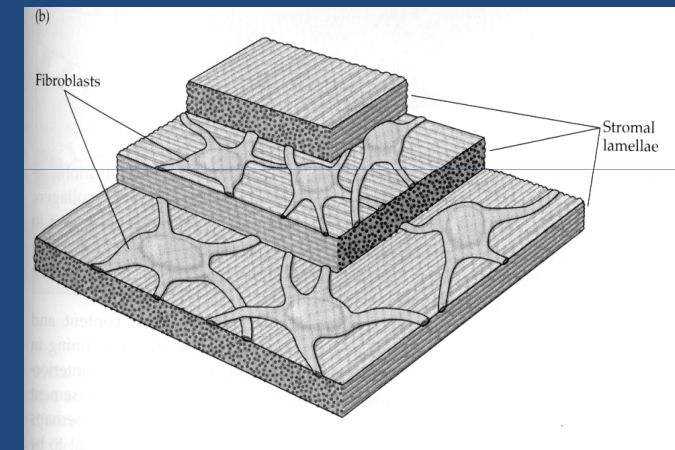
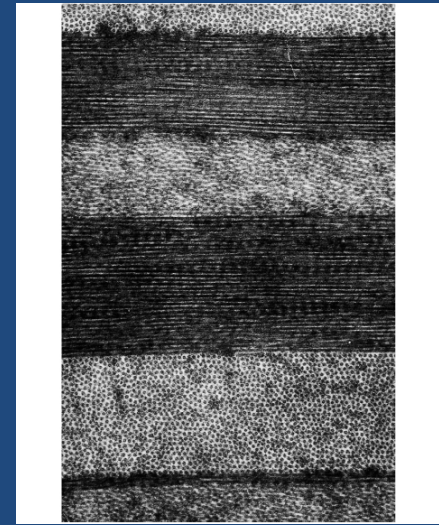
La cornea "d'età"

- Diversamente da altre strutture oculari, la cornea non mostra importanti cambiamenti legati all'età
- Molti cambiamenti sono asintomatici e non richiedono trattamento
- Tuttavia la cornea "anziana" è più suscettibile agli stress fisiologici, traumatici, chirurgici, e alle infezioni.



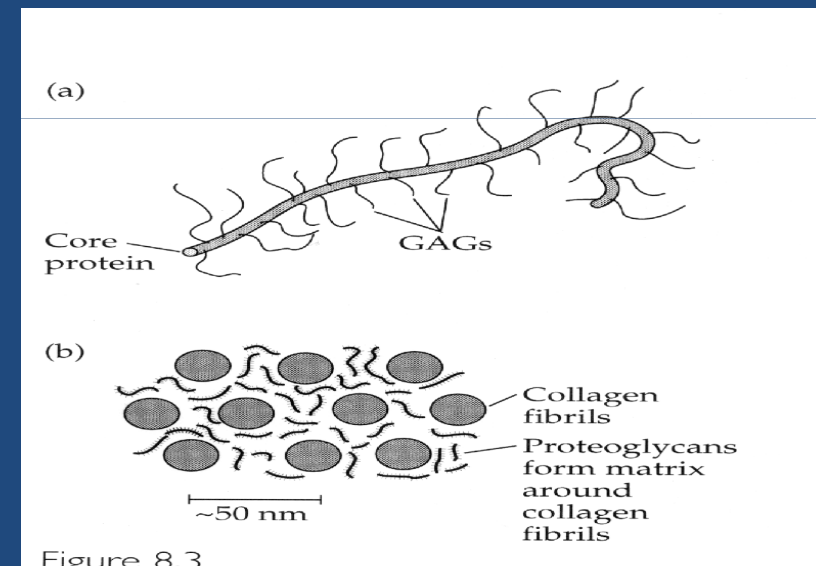
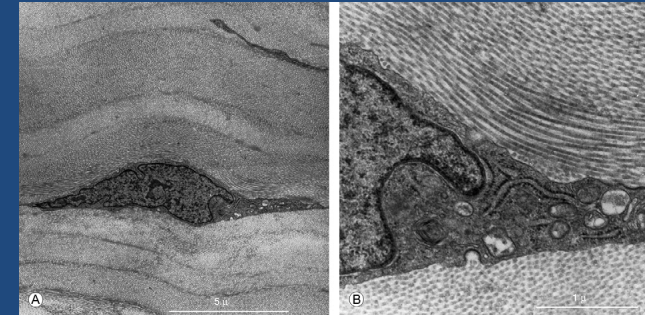
Fisiologia stromale

- Fibre collagene organizzate in **fibrille**, immerse in una **matrice** di glicosaminoglicani, e a loro volta assemblate in 200-250 **lamelle** disposte ad angolo retto tra loro
- Stroma anteriore più rigido dello stroma posteriore, più suscettibile all'idratazione
 - in caso di edema → asimmetrico rigonfiamento dello stroma posteriore → appiattimento superficie posteriore → **pieghe multiple della Descemet** per restrizione strutturale imposta dal limbus



Fisiologia stromale

- Fattori essenziali alla trasparenza stromale
 - uniformità diametro fibrille collagene
 - costante spaziatura tra le fibrille
 - ruolo chiave dei glicosaminoglicani
- Fattori essenziali per l'omeostasi della matrice extracellulare
 - Metalloproteinasi (**MMPs**), ad azione collagenolitica
 - Inibitori tissutali delle metalloproteinasi (**TIMPs**)



Fondamentale ottimale bilanciamento tra MMPs e TIMPs

Modifiche strutturali stromali con l'età

- **Aumento diametro fibrille**
 - aumento numero molecole di collagene all'interno delle fibrille
 - aumento spazio intermolecolare all'interno delle fibrille collagene (accumulo prodotti della glicazione tra le molecole di collagene e conseguente crosslinking)
- **Riduzione spaziatura interfibrillare**
 - cambio composizione proteoglicanica della matrice con conseguente rigonfiamento osmotico
- **Rottura e allungamento delle fibrille collagene**



Aumento rigidità corneale età correlata, valutata come risposta biomeccanica a rapida indentazione con getto d'aria (**isteresi corneale**)

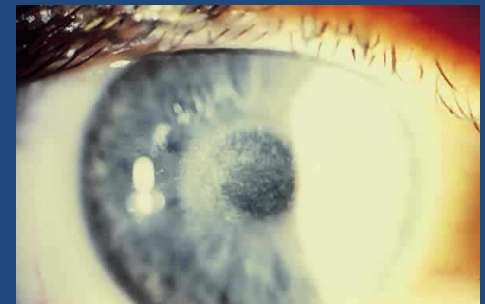
Modifiche strutturali stromali con l'età

- **Cheratociti**

- riduzione densità (> stroma anteriore → 0,9% annuo)
- riduzione capacità migratoria
- riduzione capacità di sintesi di collagene
- aumento espressione metalloproteinasi
- riduzione espressione inibitori tissutali delle metalloproteinasi

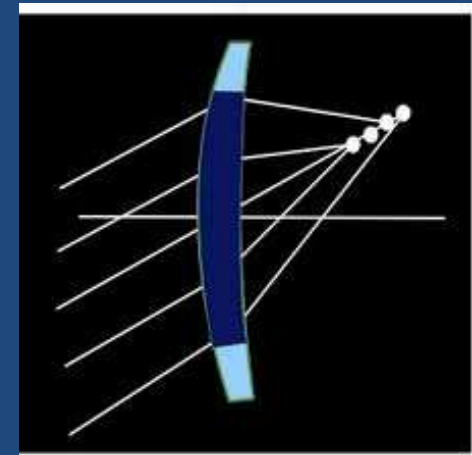
Sindrome di Werner → prematura senescenza fibroblastica → grave ritardo nella riparazione della ferita nella chirurgia della cataratta

Declino capacità riparativa con l'età → ricaduta sui risultati refrattivi dopo eccimeri



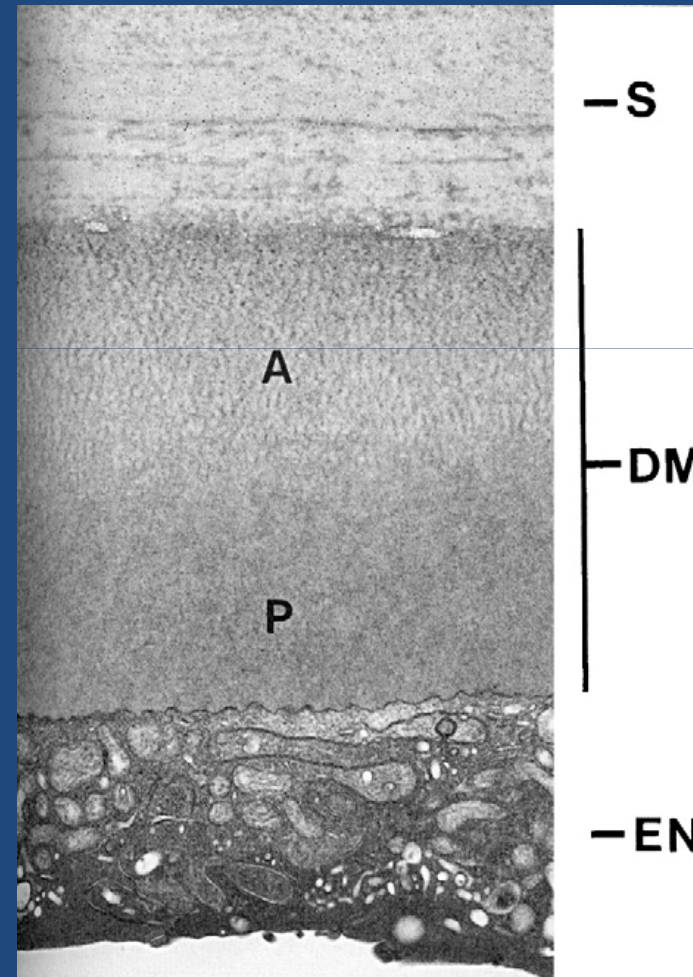
Modifiche di forma per alterazione densità cheratocitica

- **Astigmatismo**
 - shift **da secondo regola a contro regola** per aumento di curvatura del meridiano orizzontale
- **Spessore**
 - riduzione spessore centrale
 - più evidente in alcuni gruppi etnici
 - Mongoli → 5μ / decade
 - Latini → 3μ / decade
 - Caucasici
- **Aberrazione**
 - aumento della coma corneale
 - poco effetto sulla performance visiva per riduzione del diametro pupillare



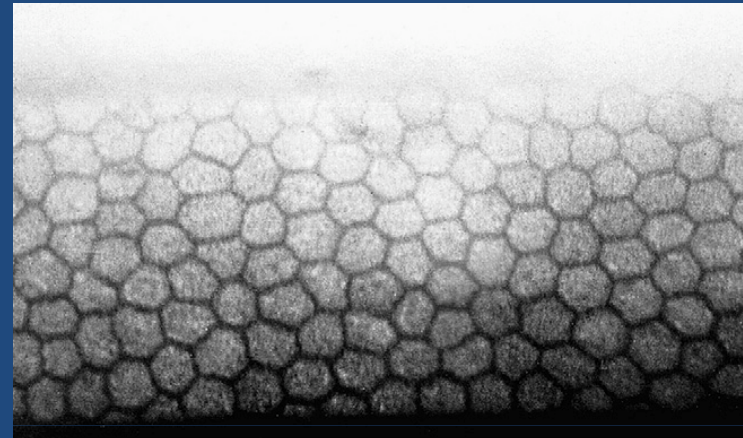
Modifiche strutturali della Descemet

- Dall'ottava settimana di vita intrauterina, l'endotelio comincia a secernere la Descemet
 - regione anteriore secreta durante la vita fetale e più organizzata
 - regione posteriore amorfa secreta dopo la nascita
- **Aumento spessore** → da 3 μ m alla nascita a 13 μ m a 80 aa
 - coinvolge la **porzione posteriore della membrana**, sottostante all'endotelio, per deposizione di materiale omogeneo, non lamellare



Fisiologia endotelio

- **Monostrato di cellule esagonali** uniformi, a bordi netti, prive di attività mitotica
- Densità alla nascita → 3500 cell/mm²
- Densità cellulare media in adulto normale → **2000-3500 cell/mm²**
- **Responsabile della deturgescenza stromale** tramite ATPasi Na e K di membrana e anidrasi carbonica intracellulare con flusso di ioni dallo stroma all'acqueo
 - < 500 cell/mm² → rischio di edema



Modifiche strutturali e funzionali dell'endotelio

- Riduzione densità cellulare (tra i 20 e gli 80 aa riduzione annua dello 0,5 %, da 3000-4000 cell/mm² a 2600 cell/mm²)
 - cambi ormonali
 - radiazioni ultraviolette
 - stress ipossici (minore capacità di recupero)
 - tossicità chimica
 - radicali liberi e perossido d'idrogeno non metabolizzati da enzimi degradati del segmento anteriore
 - farmaci o loro conservanti
- Capacità di "stretching" per compenso perdita cellulare
- Polimegatismo e polimorfismo
- Lembo di donatore anziano → tempi di recupero dello spessore finale più lunghi

Modifiche strutturali e funzionali dell'endotelio

- **Nell'anziano, disparità topografica** con perdita cellulare più alta in periferia rispetto all'area centrale
 - Valutazione densità cellulare centrale sufficiente nei giovani
 - Non così nella popolazione anziana, dove la sola valutazione densità cellulare centrale può fornire informazione insufficiente nel preop
 - meglio valutazione in 4 aree medioperiferiche

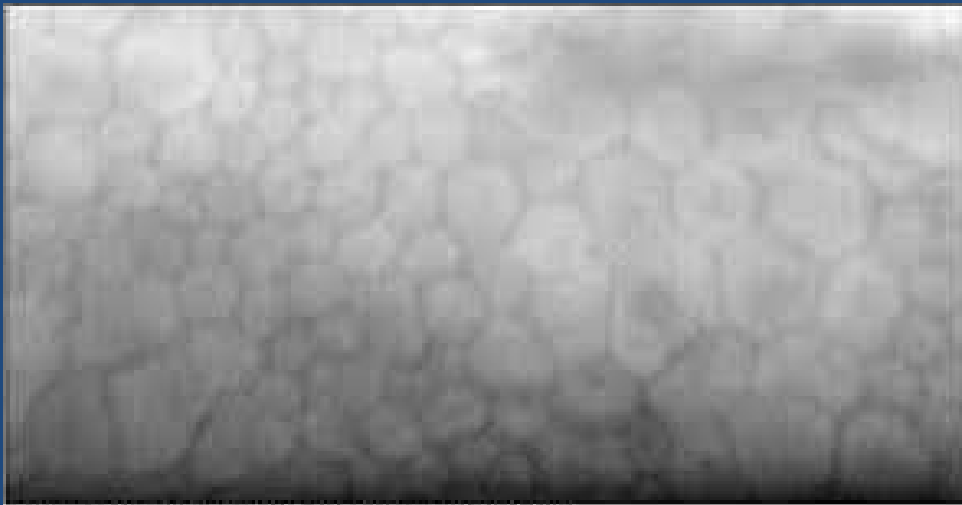
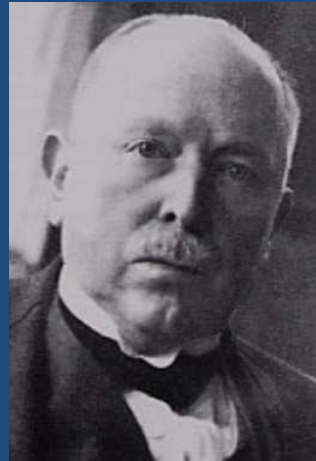


Figura 2 - Estresse Endotelial Moderado

Degenerazioni stromali ed endoteliali *involuzionali*

- Periferiche
- Spesso asimmetriche o unilaterali
- Comuni
- Senza familiarità
- **Età senile**

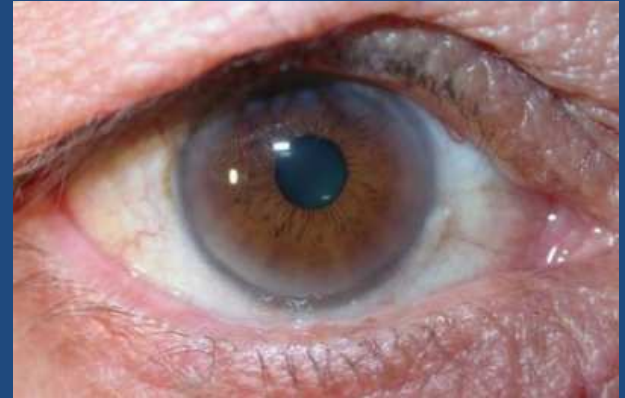


Alfred Vogt
1879-1943

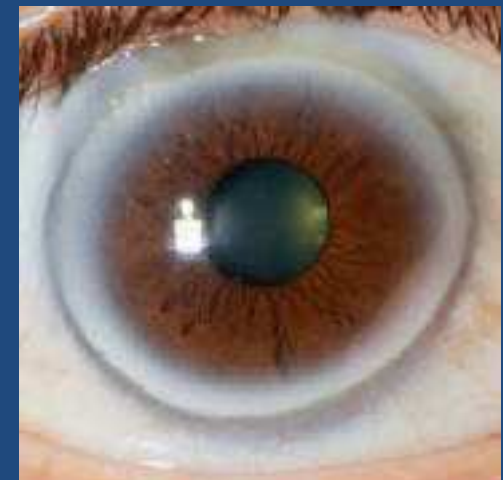


- Gerontoxon
- Degenerazione Furrow
- Crocodile Shagreen
- Limbal Girdle di Vogt
- Cornea Farinata
- Degenerazione Sferoidale
- Guttae Periferiche

Gerontoxon

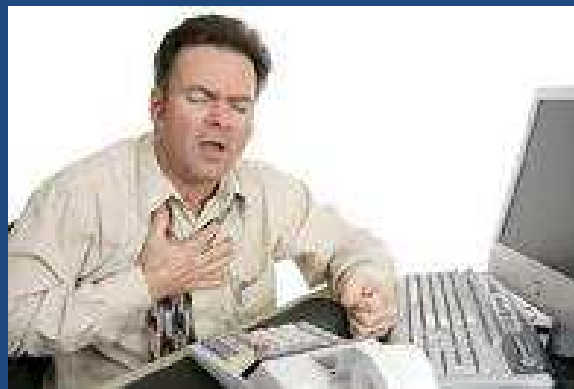


- La più comune manifestazione dell'invecchiamento corneale
- **Anello bianco bilaterale**, separato dal limbus da zona chiara (0,3-1 mm)
- Inizialmente **superiore ed inferiore**
- Asimmetrico in caso di **vasculopatia carotidea monolaterale** o di ipotonìa cronica
- **Coinvolgimento stroma e Descemet**, con fini opacità nell' *intervallo lucido di Vogt*



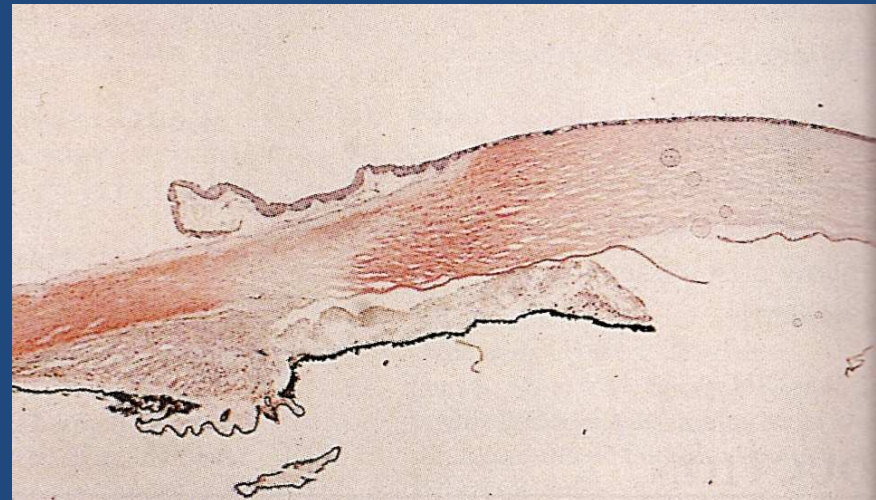
Gerontoxon

- Prevalenza
 - 45% tra i 50 e i 60 aa
 - 75% tra i 70 e gli 80 aa
 - Più comune nel sesso maschile
 - Più comune nei consumatori regolari di alcool
 - Se riscontrato in un giovane, è associato ad **iperlipoproteinemia tipo 2 e 3**
 - Negli uomini sotto i 50 aa. → associazione con alti livelli plasmatici di LDL e **rischio di mortalità coronarica 4 volte superiore**



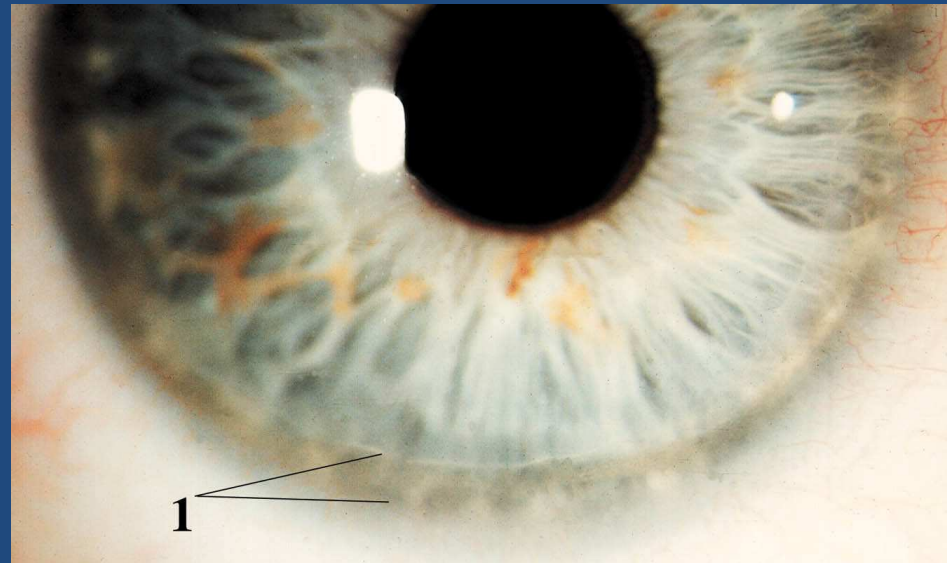
Gerontoxon

- Aspetti biochimici
 - Aumento, con l'età, del fisiologico deposito di lipoproteine dai capillari limbari
 - Arco senile come esagerazione di tale naturale processo
 - **Particelle lipidiche** (colesterolo, esteri del colesterolo, fosfolipidi e trigliceridi) sferiche (< 200 micron) tra le fibrille collagene
 - diffusione centrale limitata dalla barriera costituita dalle grandi molecole corneali



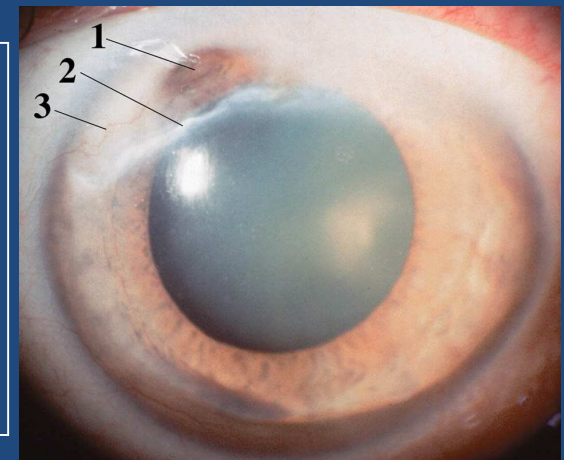
Degenerazione "furrow"

- età **senile**
- assottigliamento periferico moderato, **non progressivo**
- No infiammazione
- No astigmatismo indotto
- No rischio ectasia e perforazione



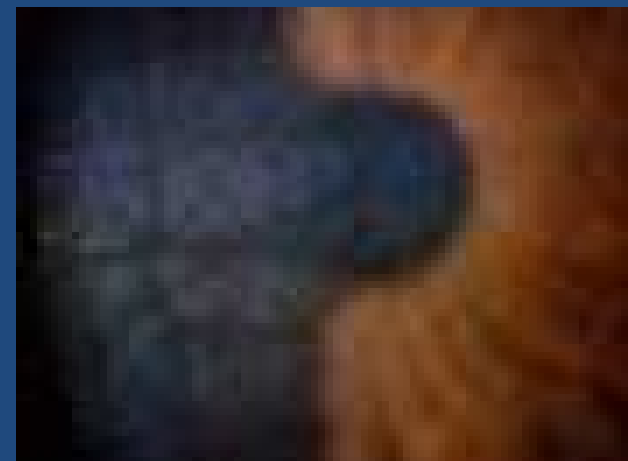
Degenerazione di Terrien

- **20-40 aa**
- **assottigliamento periferico** lentamente progressivo
- possibile diffusione circumferenziale
- spesso **astigmatismo irregolare** o controregola
- **possibile perforazione** per traumi minori



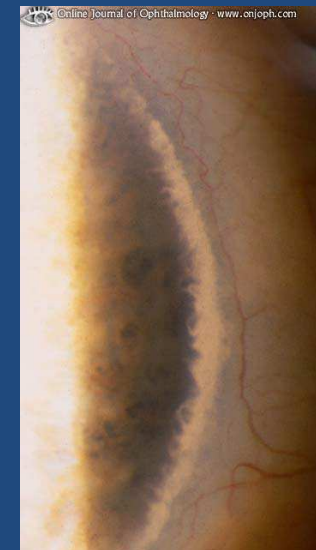
Crocodile Shagreen

- **Degenerazione a mosaico** bilaterale per opacità bianco-grigiastre poligonali, con spazi chiari interposti → **pattern a "pelle di cocodrillo"**
- Shagreen anteriore
 - Epitelio profondo e Bowman
- **Shagreen posteriore**
 - stroma profondo centrale
- Condizione asintomatica
 - a volte associata a cheratopatia a bandeletta o dopo trauma
- **Istologia** post-mortem
 - lamelle stromali a **configurazione serrata**



Limbal Girdle di Vogt

- Degenerazione bilaterale presente in oltre il 50% degli over 50, **nel 100% degli over 80**
- **Opacità bianche paralimbari**, concentriche al limbus, **arciformi**, in area interpalpebrale nasale e temporale, separate o meno dal limbus da zona chiara
- **Istologia**
 - distruzione della Bowman e delle lamelle superficiali stromali
 - deposizione di calcio
 - elastosi e degenerazione ialina
 - ipertrofia dell'epitelio sovrastante



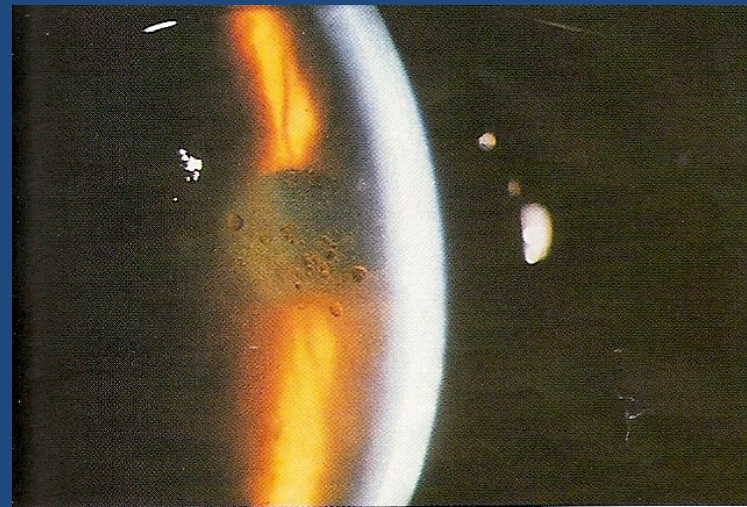
Cornea Farinata

- Opacità puntiformi grigie nello spessore stromale profondo, adiacente alla Descemet, bilaterali
- Condizione asintomatica
- Istologia
 - Cheratociti anomali ingrossati da vacuoli intracitoplasmatici contenenti granuli di lipofuscina, altamente riflettenti alla microscopia confocale, prodotti dai cheratociti senescenti



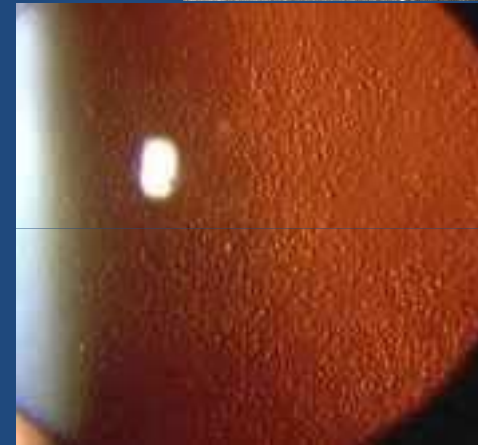
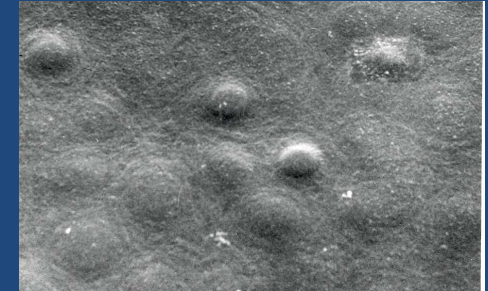
Degenerazione sferoidale

- Aree geografiche ad **alta esposizione solare**
- **Sabbia o neve** → riverbero o microtraumi mediati dal vento
- **Clinica**
 - fini gocce di aspetto oleoso, gialle o dorate, prima in periferia poi al centro, in area interpalpebrale
- **Sintomi**
 - da asintomatiche a visus 1/10
- **Istologia**
 - globuli extracellulari nello stroma superficiale, di **materiale proteico** diffuso dai vasi limbari e **in elastosi per azione degli ultravioletti**



Corpi di Hassall-Henle guttae periferiche

- **Ispessimenti nodulari della Descemet** prodotti da cellule endoteliali degenerate
- **Materiale ialino**
- Condizione asintomatica
- Se aumentano di numero e invadono la cornea centrale, si parla di **cornea guttata**
- Cornea moderatamente guttata nella chirurgia refrattiva
 - edema transitorio
 - riduzione acuità visiva finale
 - regressione miopica



Grazie 1000 !



Cartoline Parlanti