



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



# Ulcera di Mooren

*Francesco Di Pace*



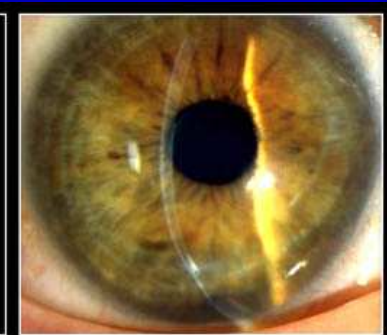
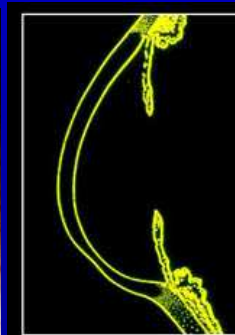
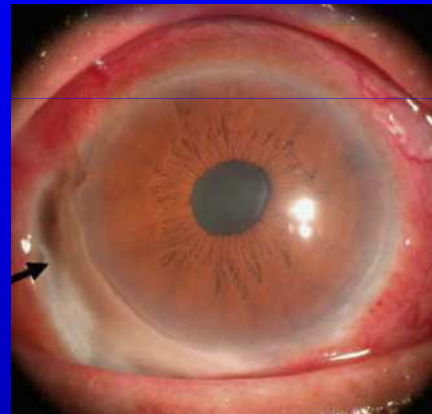
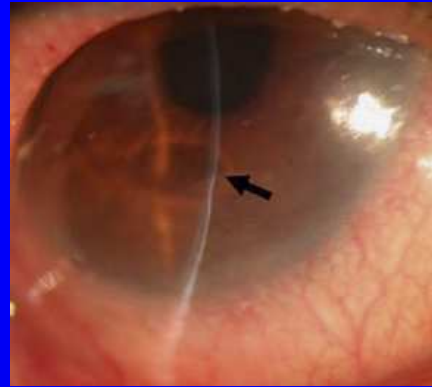


*"Ho sbagliato tante volte ormai che lo so già.."*



# Diagnosi differenziale

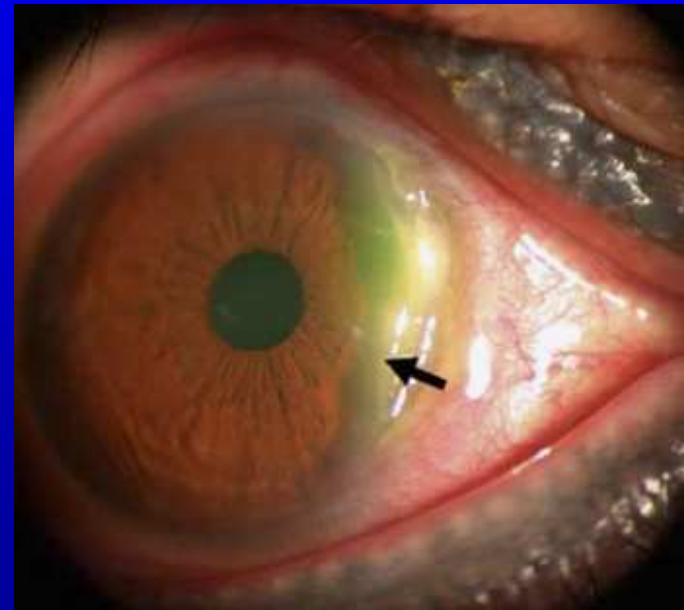
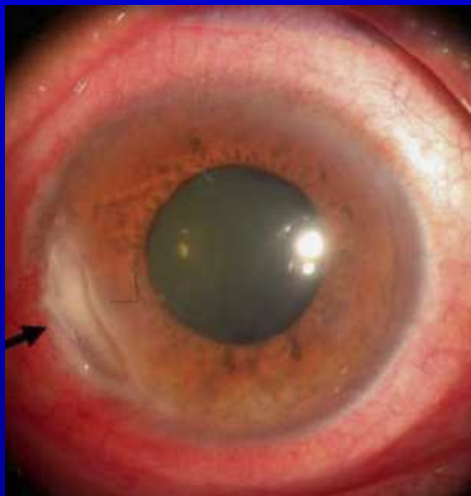
- Artrite reumatoide
- Granulomatosi di Wegener
- LES
- Cheratite marginale stafilococcica
- Degenerazione di Terrien
- Rosacea oculare
- Arterite di Horton
- Degenerazione pellucida



# Cheratite ulcerativa periferica

Definizione: infiammazione **destruente**, di forma **semilunare**, dello **stroma corneale iuxtalimbare** associata ad un difetto epiteliale.

70% → limbus della fessura interpalpebrale  
a causa di maggiore esposizione e  
minori cellule staminali



# Ulcera di Mooren

- Cheratite ulcerativa **dolorosa** "*ulcus rodens*", rapidamente progressiva
- M:F = 1.6:1
- **Coinvolgimento del limbus**, senza sclerite associata
- Inizia come un infiltrato bianco-grigiastro stromale anteriore alla periferia corneale con successiva disepitelizzazione e melting stromale
- Avanza a "**onda di marea**", con bordo sottominato (epitelio devitalizzato e lamelle stromali superficiali), colorazione fluoresceinica della base dell'ulcera, non del bordo
- Procede in modo **circumferenziale e centralmente** fino a coinvolgere l'intera cornea con assottigliamento del 50%
- Complicanze: astigmatismo irregolare, irite, ipopion, glaucoma, cataratta, perforazione (13-36%)



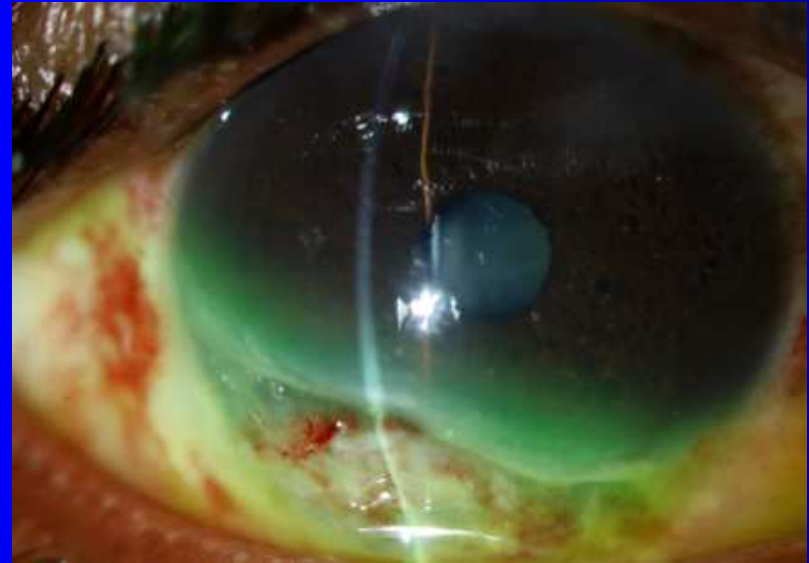
# Classificazione

- **Tipo I - Unilaterale** → età >35 aa., razza caucasica, lenta progressione, modicamente dolorosa, buona risposta alla terapia medica e chirurgica
- **Tipo II - Bilaterale aggressiva** → età < 35 aa., 75% soggetti di razza nera, progredisce rapidamente, più dolorosa, coinvolgimento sclerale, scarsa risposta alla terapia (*razza caucasica e > a 35 aa. secondo uno studio epidemiologico*).
- **Bilaterale benigna (indolente)** → soggetti malnutriti, progressivo assottigliamento periferico (guttering), bassa risposta infiammatoria, invasione neovascolare



# Etiologia

- **Sconosciuta (!!!)**
- Fattori scatenanti
  - ➔ Traumi corneali
  - ➔ Chirurgia corneali (cataratta, trapianto)
  - ➔ Infezioni parassitarie (elmintiasi)
  - ➔ Associazione con epatite C o positività all'HCV



**Esposizione antigenica / reazione crociata**

**(CO-Ag antigene stromale corneale)**

**Complessi immuni**

# Fisiopatologia

- ❖ Autoimmunità (cellulo-mediata e umorale)
  - ✓ *linfociti T* → ruolo centrale
  - ✓ *anticorpi* contro antigene stromale corneale (**CO-Ag**) → in risposta al danno tissutale
  - ✓ *linfociti e plasmacellule* nella congiuntiva adiacente e nello stroma superficiale
  - ✓ *attivazione del complemento* e depositi di *complessi immuni* nella cornea periferica
  - ✓ *proteasi e collagenasi* prodotte da plasmacellule e neutrofili → degradazione stroma

Perforazione rara per simultaneo processo rigenerativo





# Fisiopatologia

Complessi immuni circolanti nei vasi limbari



Vasculite immuno-mediata



Leakage di cellule infiammatorie che rilasciano citochine chemiotattiche (IL-1,-6,-8,TNF- $\alpha$ ) e proteasi



Chemiotassi di cell staminali multipotenti dal midollo osseo all'area limbare

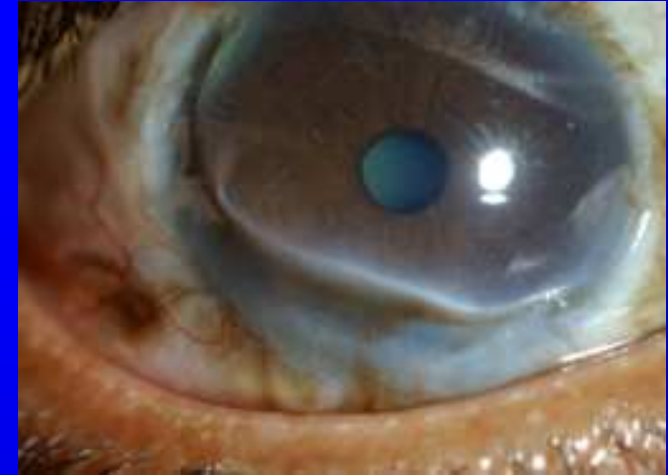


Differenziazione in endotelioцити, fibroblasti e epitelioцити

# Diagnosi di esclusione

## ❖ Laboratorio

- Emocromo (infezioni)
- VES (arterite a cellule giganti)
- FR (artrite reumatoide)
- Fissazione del complemento, complessi immuni circolanti (elmintiasi)
- ANA (LES)
- ANCA (granulomatosi di Wegener)
- VDRL, TPHA (sifilide)
- Rx torace (sarcoidosi)
- Scrapings ed esame colturale (infezioni)



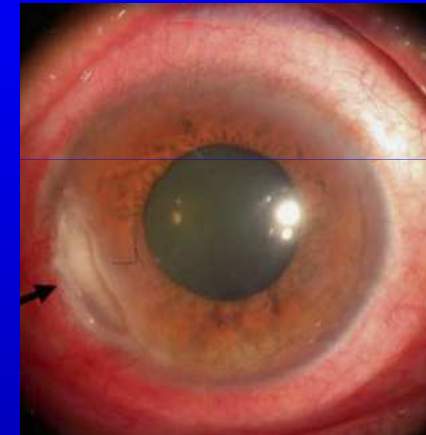
# Aspetti clinici

## Osservazione alla lampada a fessura:

- Fase precoce: coinvolgimento del limbus, isolati infiltrati stromali periferici (h3-h9) che tendono a confluire
- Fase più avanzata: assottigliamento stromale periferico di forma semilunare, con fronte di avanzamento "ad onda"
- **Dopo 14-18 mesi**, cornea assottigliata (meno della metà), vascolarizzata, cicatriziale

### Sintomi:

- **Dolore** sproporzionato al dato obiettivo (da farlo ritenere esagerato!!!), lacrimazione, fotofobia
- **Riduzione del visus** per iridociclite, astigmatismo irregolare, coinvolgimento centrale
- **Effetto paradossso**: in una fase molto avanzata il paziente può sperimentare un relativo sollievo dal dolore



# Terapia

- ❖ **Trattamento difficile** → lunga latenza di azione dei farmaci
  - effetti collaterali della terapia stessa
  - prognosi scarsa.

- ❖ **Approccio "step by step"**

- ⇒ **Terapia medica**

- Steroidi topici
    - Steroidi per os
    - Agenti immunosoppressivi

- ⇒ **Terapia chirurgica**

- Resezione congiuntivale
    - Membrana amniotica
    - Cheratoplastica lamellare/perforante



# *Step 1*

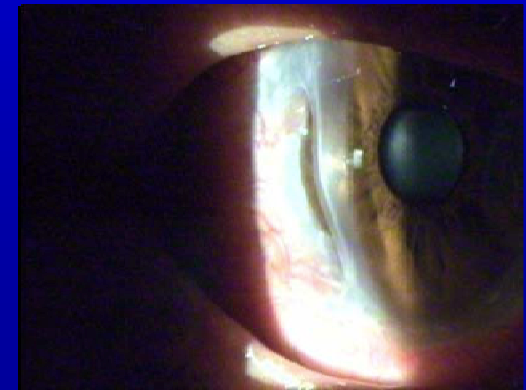
## **Steroidi**

### ❖ **Terapia topica intensiva + cicloplegico:**

- **Desametasone** → 1 gt ogni ora x 8 gg (in casi estremi 1gt ogni ½ ora) per alcuni mesi con riduzione a scalare molto lenta.

Se non si ha effetto o la terapia topica risulta controindicata per l'eccessiva profondità dell'ulcera si passa a terapia sistemica:

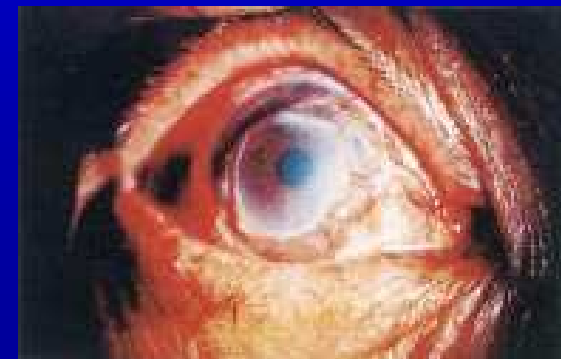
- **Prednisone** per os 60-100mg/die



## *Step 2*

# Resezione congiuntivale

- ❖ **Se l'ulcera progredisce nonostante la terapia steroidea**
  - la congiuntiva adiacente all'ulcera contiene cellule infiammatorie che possono produrre anticorpi e citochine che amplificano l'infiammazione e richiamano ulteriori cellule infiammatorie
  - Resezione **fino a 4mm** dal limbus che si estende ad almeno **2 ore di orologio** per ciascun lato dell'ulcera



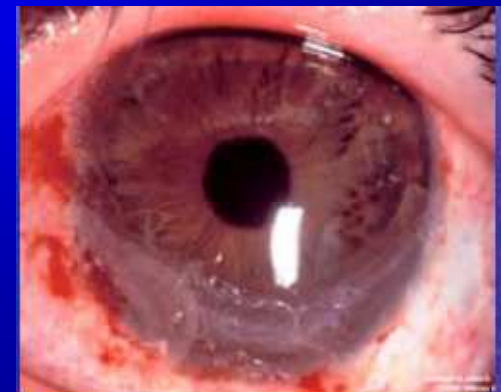
## *Step 2*

# Resezione congiuntivale Membrana amniotica

❖ **In associazione alla resezione congiuntivale**

➤ **Azione**

- antiangiogenica
- antinfiammatoria
- anticicatriziale
- anticollagenolitica
- antidolorifica

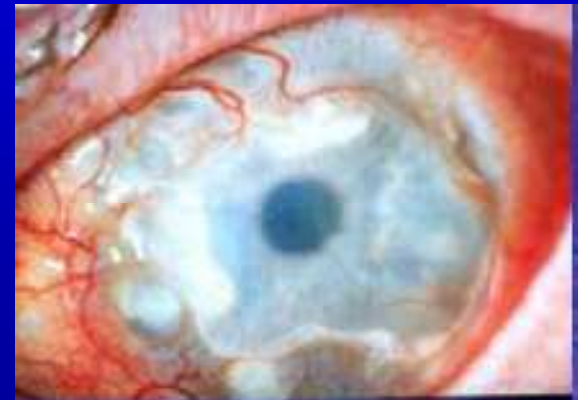
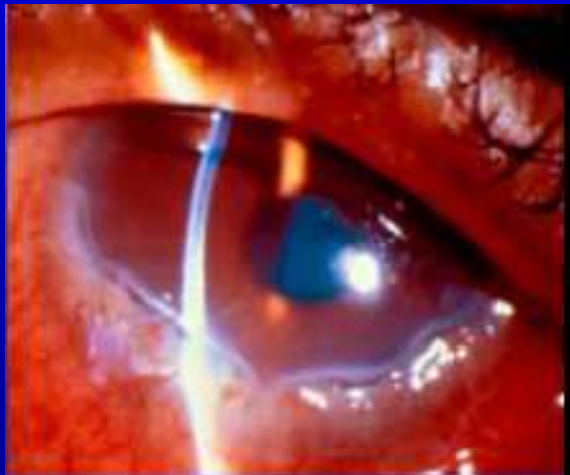


Meglio se multilayer e per ulcera o perforazione <3 mm

## *Step 3*

# Terapia immunosoppressiva

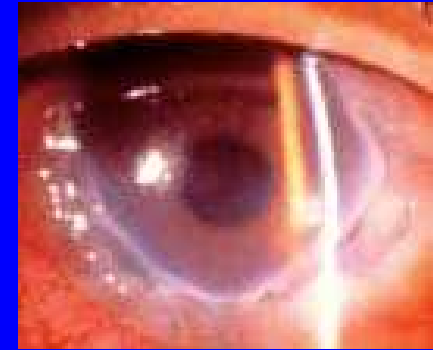
- ❖ In caso di fallimento di terapia steroidea e resezione congiuntivale
- ✓ Agenti immunosoppressori iniziati in combinazione con il prednisone orale (copre il periodo di latenza degli immunomodulatori).
- ✓ Prednisone sospeso gradualmente lasciando gli agenti immunomodulatori





## Step 3

# Immunosoppressori



### ❖ TOPICA

- **Ciclosporina A** → sopprime trascrizione geni per le citochine
- **0.5%**
- **1%** } 4-6 volte al dì

### ❖ SISTEMICA (CON EFFETTI COLLATERALI RARI MA POSSIBILI: anemia, alopecia, nausea, nefro ed epatotossicità)

- **Ciclosporina A**
  - **plasma** con 150-200 ng/ml – **per os** 10 mg/kg/die
- **Ciclofosfamide** → alchilazione del DNA, soppressione linfociti B
  - **per os**
  - **IV** 1g/mese

## Step 3

# Immunosoppressori

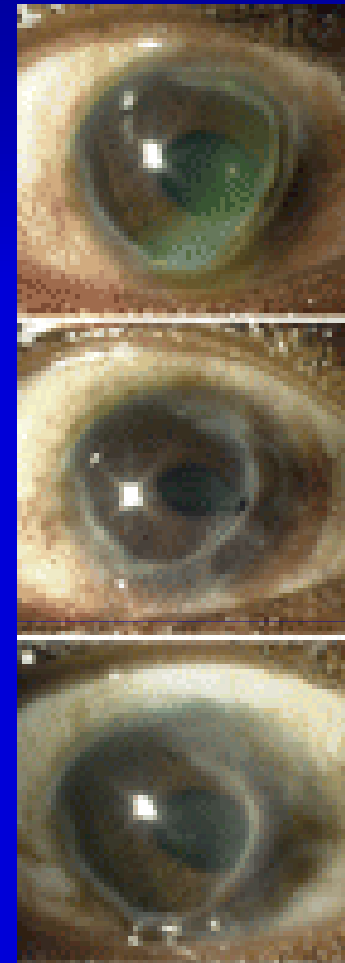
- Interferone  $\alpha$ -2b quando associato ad epatite C o positività all'HCV (terapia di elezione)
- Anti-TNF (tumor necrosis factor):  
TNF  $\alpha$  → citochina coinvolta nel processo infiammatorio di molte malattie autoimmuni

- Infliximab

Favourable response to infliximab in a case of bilateral refractory Mooren's ulcer. Clin Experiment Ophthalmol, 2007

- Adalimumab

Adalimumab for Mooren's ulcer . Ophthalmology. 2009



## *Step 4*

# Cheratoplastica lamellare

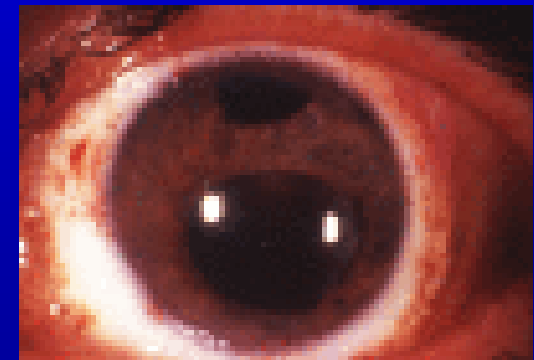
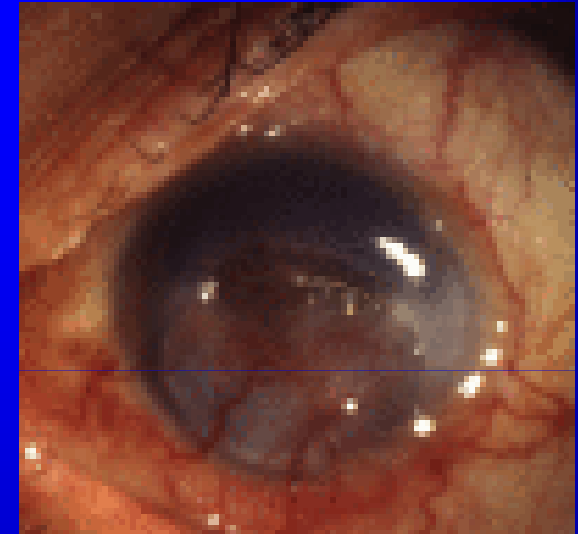
- Rimuove il tessuto corneale necrotico e ricostituisce l'anatomia corneale
- Rimuove gli antigeni corneali
- Previene la perforazione
- Migliora la visione



## *Step 4*

# Cheratoplastica perforante

- Quando il processo ulcerativo porta alla perforazione corneale
- Quando il processo ulcerativo è inattivo e la cornea risulta completamente opacizzata
  - Alto rischio di recidiva
  - Meglio visus da esiti del processo patologico → cornea assottigliata e cicatriziale



Corneoscleral graft in Mooren's ulcer: a case report  
*Cases Journal 2009*

# Conclusioni

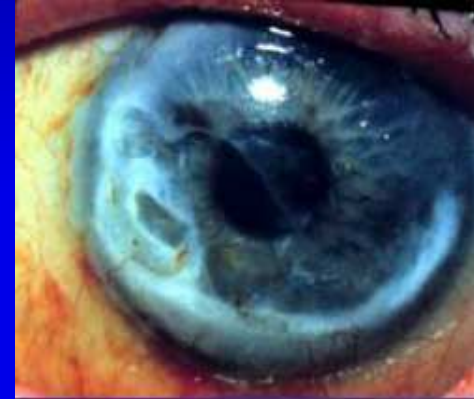


- **Patologia degenerativa** difficilmente controllabile
- **Endpoint primario** è la **stabilizzazione** della malattia e il **mantenimento** di un accettabile status quo corneale
- **Approccio multistep e multidisciplinare**



*Ho sbagliato tante volte ormai che lo so già....*

*.....o forse no?*



..... tuttavia l'insorgenza di un ragionevole dubbio è sicuramente un buon inizio verso una corretta diagnosi e un giusto approccio terapeutico per il paziente

**Grazie**