



Caterina Sarnicola^{1,2}, Enrica Sarnicola^{1,3}, Vincenzo Sarnicola^{1,3}

¹ Clinica degli Occhi Sarnicola, Grosseto

² Ospedale San Donato, U.O.C. Oculistica, Arezzo

³ Ambulatorio di Chirurgia Oculare Santa Lucia, Grosseto

Cheratoplastica Lamellare Anteriore Profonda (DALK): indicazioni attuali e nuove prospettive

Abstract: La cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK) è il gold standard per le patologie dello stroma corneale con endotelio sano. Consente la sostituzione dello stroma corneale preservando l'endotelio del ricevente, con enormi vantaggi in termini di rigetto e sopravvivenza del trapianto rispetto alla cheratoplastica perforante (PK). Grazie allo sviluppo di varie tecniche chirurgiche per eseguire la DALK e alla capacità dei chirurghi esperti di gestire le rotture della Membrana di Descemet (DM), complicanza più frequente di questa chirurgia e causa principale di conversione in PK, oggi la DALK trova indicazioni più ampie rispetto alle sole ectasie corneali, includendo anche casi con sospetta o nota precedente rottura della DM o casi di infezioni corneali attive non rispondenti a terapia medica. Questo non solo consente ad un maggior numero di pazienti di beneficiare dei vantaggi della DALK rispetto alla PK, ma aumenta le probabilità di successo del trapianto proprio nelle situazioni in cui le PK hanno un maggior rischio di fallimento (ad esempio in caso di quadri di infiammazione importante, infezioni attive, neovascolarizzazione, situazioni che richiedono trapianti molto larghi, ecc..).

Keywords: Cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK), tecniche chirurgiche della DALK, indicazioni alla DALK.

Introduzione

Il trapianto di cornea si è evoluto rapidamente negli ultimi 20 anni. La cheratoplastica penetrante (PK) è stata la procedura dominante per oltre mezzo secolo, ma ora è stata sostituita dalle cheratoplastiche lamellari (LK), procedure meno invasive che sostituiscono selettivamente solo lo strato corneale malato (1-5).

La cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK) è la chirurgia cardine per le malattie dello stroma corneale con un endotelio funzionante. La DALK, pur fornendo risultati visivi com-

parabili, offre vantaggi sostanziali rispetto alla PK, tra cui l'evitare il rigetto endoteliale e una maggiore sopravvivenza del lembo. Tuttavia, la DALK è tecnicamente più difficile e richiede tempi chirurgici più lunghi rispetto alla PK, il che potrebbe essere alla base della lenta adozione di questa tecnica (2, 7).

Tecniche chirurgiche e nuova nomenclatura

Varie tecniche di DALK sono state descritte negli ultimi 25 anni, ciascuna volta a esporre il complesso membrana Descemet (DM)-endotelio o

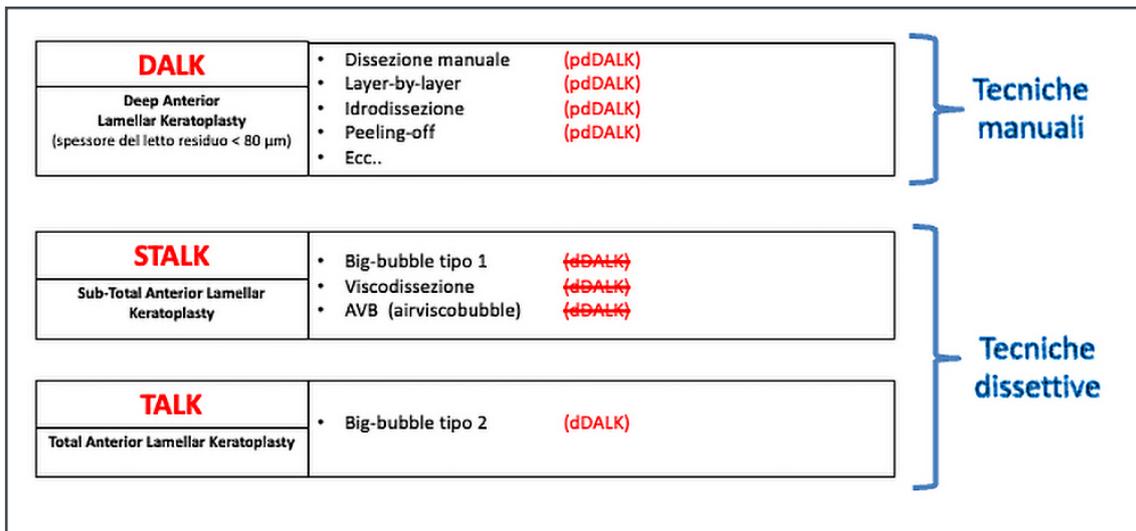


Figura 1 - Classificazione e nuova nomenclatura delle tecniche chirurgiche DALK.

a lasciare il minor stroma residuo possibile, con l'obiettivo di creare un'ottima interfaccia ottica donatore-ricevente e ottimizzare il recupero visivo (8-9) (Fig. 1).

La tecnica Big-bubble (BB), originariamente descritta da Anwar e Teichmann nel 2002, prevede un'iniezione forzata di aria nello stroma corneale profondo che produce un'improvvisa separazione dello stroma dalla DM-endotelio (lasciando o meno uno sottile strato di stroma residuo attaccato alla DM), con conseguente rapida formazione di una raccolta d'aria circolare che viene vista come una Big-bubble (10).

Questa tecnica è quella che ha consentito il diffondersi della DALK ed è tuttora la più comunemente usata (11-13).

Oltre ad altre tecniche dissettive riassunte nella Figura 1, un ruolo tuttora significativo è svolto dalle tecniche manuali (layer-by-layer, peeling-off, ecc), che hanno risultati simili alla Big-bubble quando lo spessore del letto residuo è inferiore a 80 µm. La DALK manuale, nonostante tecnicamente più impegnativa, è principalmente utilizzata nei casi di fallimento della Big-bubble o delle altre tecniche dissettive, oppure o quando queste ultime non sono indicate perché si sospetta una rottura della DM, in quanto l'iniezione

di aria, fluido o viscoelastico potrebbe causare un'apertura della DM nel sito della precedente cicatrizzazione/rottura (es. cheratocono con anamnesi di pregressa idrope, cicatrici stromali dense e profonde, ferite corneali penetranti, ecc.) (14).

Le tecniche di DALK sono state ampiamente classificate in letteratura come DALK descemetiche (dDALK), che includevano procedure quali la Big-bubble, viscodissezione, ecc., che si riteneva esponessero la DM, e DALK predescemetiche (pdDALK) che comprendevano le tecniche manuali poiché lasciavano una parte di stroma attaccato alla DM (15).

Più recentemente sono state descritte la Big-bubble di tipo 1, in cui la DM sembra essere esposta intraoperatoriamente, ma dove in realtà è rimasto uno strato microscopico di stroma attaccato alla DM-endotelio, e la Big-bubble di tipo 2 che espone realmente la DM (10).

Questa scoperta ha generato confusione su cosa si intende con i termini "dDALK" e "pdDALK", sostenendo la necessità di una nomenclatura più appropriata, che è stata proposta nel 2019, cercando di rispettare sia la precedente classificazione che le nuove scoperte in anatomia microscopica.

La nuova classificazione proposta è la seguente (11):

- DALK - Cheratoplastica Lamellare Anteriore Profonda: comprende tutte le tecniche precedentemente denominate pdDALK. Questo gruppo include fundamentalmente tecniche manuali che lasciano insieme alla DM una piccola quantità di stroma posteriore, che è macroscopicamente evidente durante l'intervento chirurgico, ma che non misura più di 80 µm di spessore (es. peeling-off, dissezione manuale layer-by-layer, idrodissezione, ecc.).
- STALK - Cheratoplastica Lamellare Anteriore Sub-Totale: questo gruppo comprende quella che è stata chiamata dDALK (ad eccezione della Big-bubble di tipo 2, in cui la DM sembra essere esposta intraoperatoriamente, ma dove in realtà è rimasto uno strato microscopico di stroma (cioè Big-bubble tipo 1, visco-dissezione, aria-viscobubble).
- TALK - Cheratoplastica Lamellare Anteriore Totale: comprende la Big-bubble di tipo 2, l'unica tecnica precedentemente classificata come dDALK, che di fatto espone la DM.

INDICAZIONI DELLA DALK

La DALK dovrebbe essere la tecnica di scelta per i pazienti affetti da malattie dello stroma corneale con endotelio presumibilmente funzionante, per scopi ottici, terapeutici o tettonici.

La padronanza delle varie tecniche chirurgiche di DALK e la capacità di gestire le rotture della DM, complicità unica della DALK, consentono di allargare le indicazioni a questo tipo di intervento, aumentando il pool di pazienti che possano beneficiare dei noti vantaggi rispetto alla PK. Di seguito alcune delle indicazioni più comuni.

Cheratocono e altre ectasie corneali

Il **cheratocono** è probabilmente l'indicazione più

comune per la DALK; la malattia colpisce pazienti giovani con una lunga aspettativa di vita, di solito non compromette la funzione dell'endotelio, quindi è facile capire come questi possano sicuramente beneficiare della sopravvivenza a lungo termine di questo tipo di trapianto. (16-18) Infatti, in una serie di 158 occhi affetti da cheratocono, la DALK ha mostrato una sopravvivenza dell'innesto a lungo termine del 98% (6 anni di follow-up medio, range 4 -19 anni) (19).

La DALK può e dovrebbe essere eseguita anche nei casi di cheratocono con anamnesi positiva per pregressa **idropo acuta**. In questi la tecnica di scelta dovrebbe essere una dissezione manuale, data la presumibile presenza di una rottura della DM nella sede dell'idropo precedente. La chiave per eseguire un intervento chirurgico di successo è iniziare la stromectomia dal sito opposto al presunto punto di rottura della DM, lasciando l'area dell'idropo per ultima e gestendola come qualsiasi altra rottura intraoperatoria della DM (14, 20-23).

La **ricidiva di cheratocono** dopo cheratoplastica è in gran parte correlata ad un pregresso trapianto di diametro troppo piccolo, che non ha rimosso l'intero cono. Questa evenienza può essere gestita successo ripetendo una DALK più larga, o anche una DALK in una PK precedente. Nel caso specifico di un DALK su una precedente PK, le tecniche di dissezione manuale dovrebbero essere considerate come prima scelta, per evitare lo scoppio della Big-bubble se questa si dovesse allargare oltre il margine della trapiantazione penetrante a tutto spessore (14, 24).

La gestione chirurgica del **cheratoglobulo** è particolarmente impegnativa a causa dell'esteso assottigliamento corneale da limbus a limbus. Non c'è un parere unanime sul miglior trattamento chirurgico per questa patologia, tuttavia, al fine di evitare il posizionamento della giunzione donatore-ricevente nella medio-periferia

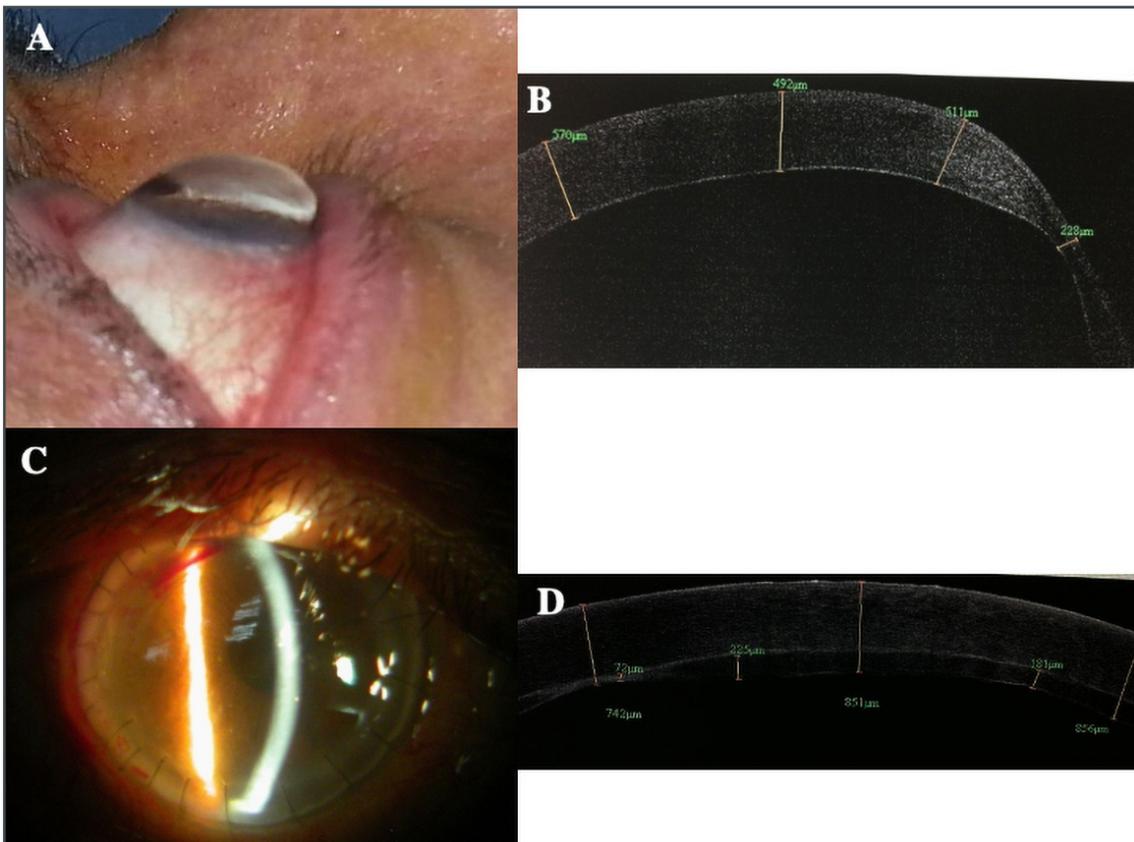


Figura 2 - DALK manuale in cheratoglobo. A-B) Fotografia e AS-OCT preoperatorio. C-D) Fotografia e AS-OCT postoperatorio.

assottigliata e per creare una migliore stabilità, questi casi richiedono trapianti molto larghi da limbus a limbus (25). La vicinanza al limbus è ben nota come fattore di rischio per il rigetto del lembo trapiantato.

I dati pubblicati mostrano che i risultati della PK dipendono dall'indicazione chirurgica per cui è stato eseguito il trapianto, e sono migliori in caso di cheratocono e peggiori nei casi con vascolarizzazione attiva o quando deve essere eseguito un innesto di grandi dimensioni (26). È intuitivo che DALK avrebbe una prognosi migliore in questi pazienti.

La tecnica di scelta per il cheratoglobo dovrebbe essere la DALK con dissezione manuale (14, 27) (Fig. 2).

Vajpayee et al. hanno descritto una tecnica di DALK modificata molto interessante chiamata "tuck in", che ha l'obiettivo di fornire un ulteriore supporto tettonico alla cornea periferica e faci-

litare la sutura del donatore. Questa prevede la creazione di una flangia periferica a spessore parziale di circa 2,5-3 mm nello stroma posteriore del lenticolo donatore. La flangia viene quindi integrata in una tasca stromale a 360° nella cornea ricevente, seguita dalla sutura dell'innesto. Questa procedura è indicata non solo per il cheratoglobo, ma anche per tutti i casi di assottigliamento corneale periferico avanzato, come la degenerazione marginale pellucida (28-29). La **degenerazione marginale pellucida** (PMD) è una rara malattia ectasica, che tipicamente colpisce la cornea infero-periferica a forma di mezzaluna. La chirurgia è indicata quando gli occhiali e le lenti a contatto non sono in grado di fornire una visione soddisfacente. Sebbene siano state descritte numerose tecniche chirurgiche per i pazienti con PMD, attualmente non vi è consenso su quale metodo fornisca il trattamento più efficace. Considerando la localiz-

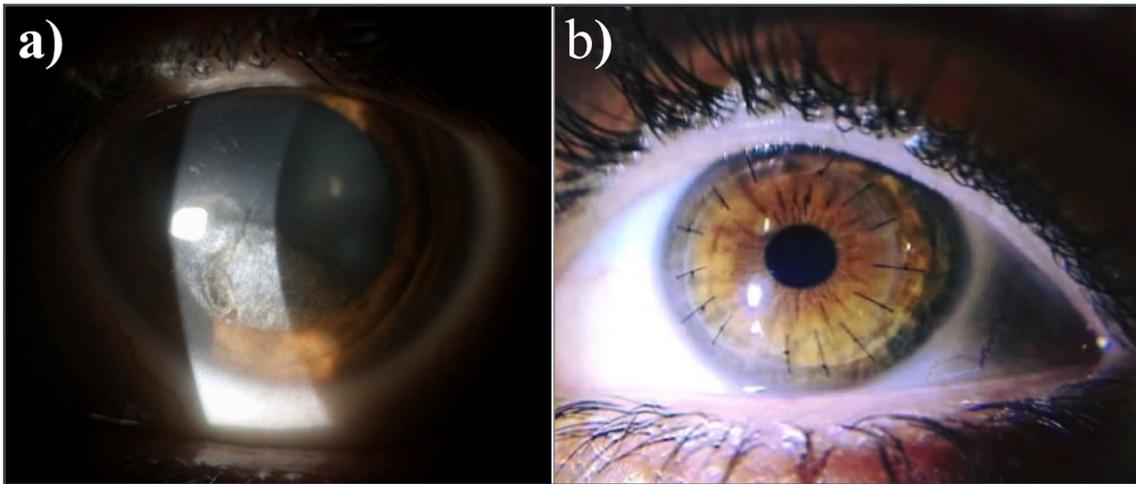


Figura 3 - DALK in cicatrice da HSV. A) Pre-op; b) Post-op dopo 1 anno. Pubblicata da Sarnicola E, Sarnicola C, Sarnicola V., Book chapter "Anterior Lamellar Keratoplasty", Alió, Jorge L. - Modern Keratoplasty. Copyright © [2023] (Springer Nature). In press.

zazione periferica della malattia, sono evidenti i vantaggi in termini di rigetto delle tecniche lamellari (30-31). Tra queste opzioni, sono stati riportati buoni risultati con DALK molto larghe per casi altamente ectasici, anche in occhi con pregresse perforazioni (32-33).

Leucomi corneali

Sebbene le opacità corneali superficiali possano essere trattate con PTK (cheratectomia fototerapeutica), i leucomi più profondi visivamente significativi sono candidati per la DALK. Le cause del leucoma possono variare e alcune di esse meritano un approfondimento.

Tra le cicatrici stromali post infettive, le **cicatrici correlate al virus herpes simplex (HSV)** sono quelle che possono beneficiare maggiormente del basso insulto immunologico della DALK. Nelle infezioni da HSV, in particolare la cheratite stromale immunitaria, la relazione tra rigetto e recidiva dell'infezione è particolarmente significativa. Il rigetto può innescare una recidiva di HSV e viceversa. In un'ampia serie di casi di 52 occhi, la DALK associata a terapia antivirale orale a lungo termine e steroidi locali a lungo termine, ha mostrato una buona efficacia sia

nella riabilitazione visiva che nella prevenzione della recidiva dell'infezione (34) (Fig. 3). Diversi altri gli studi, pur confermando DALK come un buon trattamento chirurgico per la cicatrice stromale post-erpetica, hanno riportato una certa percentuale di recidiva di HSV, probabilmente a causa di un trattamento antivirale profilattico postoperatorio più breve. Molto probabilmente la profilassi antivirale orale va mantenuta per molti anni/a vita, vista l'ottima tollerabilità della terapia.

Gravi lesioni termiche/chimiche spesso provocano opacità corneale e deficit di cellule staminali limbari (LSCD). Gli occhi con LSCD significativo non sono candidati per la cheratoplastica convenzionale poiché, in questi pazienti, l'esito del solo trapianto di cornea è molto scarso in quanto il LSCD si ripresenta non appena l'epitelio del donatore fallisce; è obbligatorio eseguire prima l'innesto di cellule staminali della superficie oculare. Una volta che la superficie oculare è stata ripristinata, la cicatrizzazione corneale residua può essere trattata con la cheratoplastica. Questi occhi presentano spesso un certo grado di infiammazione e neovascolarizzazione corneale; quindi, l'esecuzione di un DALK miglio-

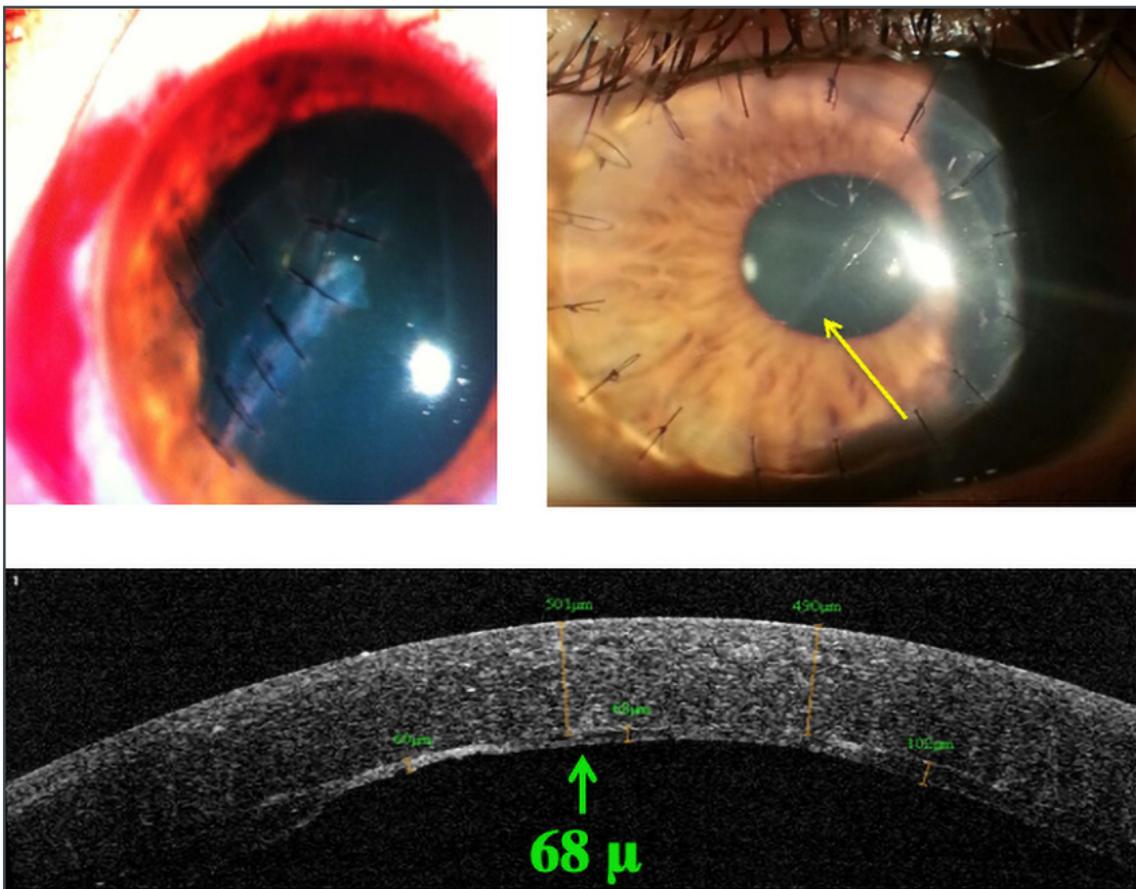


Figura 4 - DALK manuale in ferita penetrante. Immagini del pre-op (sinistra) e post-op (destra). La freccia gialla indica un minimo residuo cicatriziale nel letto residuo del ricevente. L'AS-OCT mostra un letto residuo regolare e sottile. Pubblicata da Sarnicola E, Sarnicola C, Cheung AY, Sarnicola V, Deep anterior lamellar keratoplasty for corneal penetrating wounds. Eur J Ophthalmol. 2021 May 2. Online ahead of print. Copyright © [2021] (SAGE). doi: 10.1177/11206721211014385.

ra la prognosi di sopravvivenza dell'innesto (2, 35, 26, 36-38).

Le cicatrici stromali in zona ottica, risultanti da **ferite corneali penetranti o perforanti**, sono generalmente considerate un'indicazione per la PK. La frequente cataratta traumatica associata viene molto spesso affrontata insieme alla cheratoplastica eseguendo un triplice intervento. Pur fornendo risultati anatomici soddisfacenti, questo approccio non consente una facile scelta del potere refrattivo della IOL, con il rischio di scarsi risultati visivi (39-41).

Recentemente la DALK è stata proposta in questi casi, a condizione che non vi sia stata una perdita significativa di tessuto corneale. Oltre ai noti vantaggi rispetto alla PK, la DALK consente

al chirurgo di eseguire in modo sicuro una chirurgia a stadi. Il rinvio dell'intervento di cataratta ad un anno dopo la DALK fornisce parametri stabili e più affidabili per scegliere il potere IOL appropriato e persino di ridurre l'astigmatismo residuo post-cheratoplastica residuo. L'esecuzione di una DALK negli occhi con una storia di ferita perforante a tutto spessore, e quindi con una rottura della DM è sicuramente impegnativa; tuttavia, non è impossibile. Si consiglia di eseguire la DALK almeno un anno dopo l'infortunio, per dare alla cornea tempo sufficiente per una buona cicatrizzazione. Data la presenza di una rottura della DM, la tecnica di scelta è la dissezione manuale trattando l'area perforata per ultima (42) (Fig. 4).

Distrofie stromali

La PTK è solitamente la modalità terapeutica inizialmente preferita per il trattamento delle distrofie stromali che colpiscono principalmente lo stroma corneale anteriore. Tuttavia, i pazienti che mostrano un coinvolgimento pan-stromale o dello stroma posteriore necessitano di una cheratoplastica. Sono stati riportati buoni risultati visivi per diversi tipi di distrofie stromali sia con DALK che con PK (43-48). Tuttavia, la recidiva della distrofia può verificarsi nella cornea donatore, indipendentemente dal tipo di cheratoplastica eseguita e, se clinicamente significativa, può richiedere la ripetizione del trapianto. L'esecuzione di una DALK rappresenta la scelta migliore, poiché il la sostituzione del lembo di DALK è relativamente facile e non è gravata dal progressivo aumento del rischio di rigetto come nel caso di PK ripetute (49-50).

Per essere esaustivi, va detto che la distrofia corneale maculare può essere associata ad una disfunzione endoteliale.

Tuttavia, nei casi avanzati, potrebbe non essere facile valutare correttamente la funzione endoteliale, poiché anche la pachimetria corneale è solitamente anormale. Dati i suoi notevoli vantaggi, la DALK dovrebbe comunque essere eseguita dove non vi è una chiara evidenza di disfunzione endoteliale (45, 51).

Infezioni corneali attive non responsive alla terapia medica

Il successo del trattamento delle infezioni corneali fungine o amebiche è spesso compromesso da diagnosi errata, mancanza di una terapia medica efficace e ritardo nell'inizio della cura. La PK terapeutica convenzionale (TPK) è la procedura chirurgica più comunemente impiegata, tuttavia, è gravata dal rischio di diffusione intraoculare dell'infezione con conseguente endoftalmite secondaria. Inoltre, data la frequente

presenza di infiammazione grave, la TPK è anche considerata ad alto rischio di rigetto endoteliale (52). La trasparenza del lembo a 1 anno dopo l'intervento e la recidiva dell'infezione sono state riscontrate rispettivamente nel 51,3% e nel 30% dei casi di TPK per cheratiti fungina (53). Anche la sopravvivenza dell'innesto dopo TPK eseguita nei casi di cheratite da *Acanthamoeba* (AK) è scarsa ed è stato riportato che varia dal 55% al 78% a 1 anno dall'intervento, con un tasso di recidiva che va dal 38% al 13% (53-54). Per questi motivi, la TPK è solitamente ritardata e viene eseguita in casi disperati per prevenire l'imminente perforazione corneale o l'estensione sclerale dell'infezione (55-56).

La DALK terapeutica (TDALK), grazie al risparmio dell'endotelio del ricevente, può rappresentare una migliore opzione chirurgica in questi occhi infiammati, evitando il rischio di rigetto endoteliale. Inoltre, la TDALK impedisce la diffusione intraoculare dell'infezione, perché evita l'ingresso in camera anteriore durante l'intervento. Tuttavia, TDALK potrebbe essere meno efficace della PK nell'eradicare l'infezione in casi molto avanzati; pertanto, è cruciale un approccio chirurgico tempestivo e precoce per aumentare le probabilità che la DALK terapeutica sia radicale (57-60). Un intervento chirurgico tempestivo e precoce sembra essere anche la chiave per evitare complicazioni dovute a infiammazione prolungata e al trattamento topico tossico post-operatorio protratto (61-63).

In uno studio comparativo tra TDALK e TPK per cheratiti microbiche gravi, Anshu et al. riportano un tasso di recidiva dell'infezione del 15,3% (4 casi su 26 occhi) dopo TDALK e un tasso di recidiva del 12% (12 casi su 100 occhi) dopo TPK (60). Tuttavia, tutti i casi di recidiva dell'infezione nel gruppo TDALK si sono verificati in DALK manuali.

Tre casi sono stati trattati con una seconda

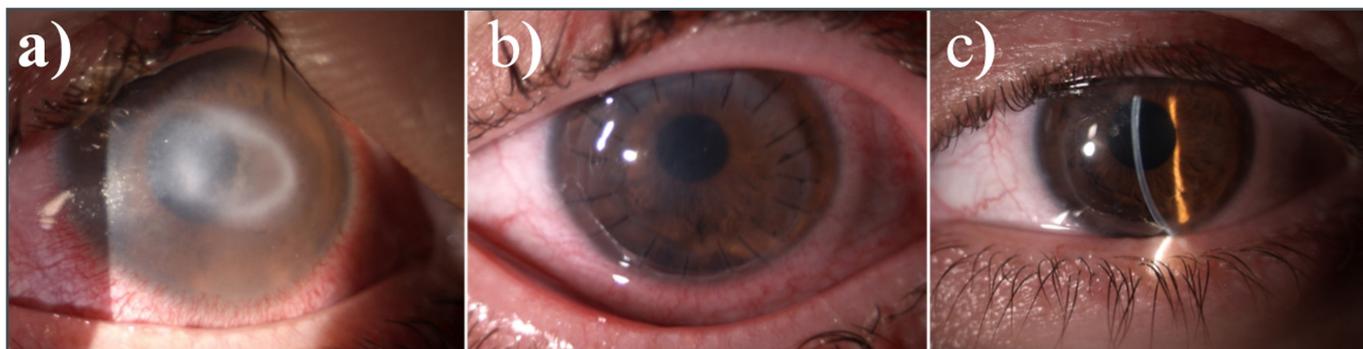


Figura 5 - DALK terapeutica precoce in un caso di cheratite da *Acanthamoeba* non responsiva alla terapia medica. A) Pre-op; B) Post-op a 1 settimana, C) Post-op a 18 mesi. Pubblicata da Sarnicola E, Sarnicola C, Sarnicola V., Book chapter "Anterior Lamellar Keratoplasty", Alió, Jorge L. - Modern Keratoplasty. Copyright © [2023] (Springer Nature). In press.

DALK manuale più profonda e più larga, senza ulteriori recidive. Nel quarto caso il trattamento medico ha consentito la risoluzione dell'infezione, ma si è verificato il fallimento del trapianto. Al contrario, i casi di recidiva nel gruppo TPK hanno avuto uno scarso esito finale e 9 occhi su 12 alla fine sono andati incontro ad eviscerazione. Considerando che i pazienti del gruppo TPK avevano in realtà lesioni più estese e avanzate e che il gruppo TDALK aveva avuto esiti più favorevoli, Anshu et al. hanno concluso che un intervento precoce con chirurgia lamellare è un'opzione ragionevole (60).

Sarnicola et al. hanno più recentemente pubblicato due studi che dimostrano ottimi risultati di TDALK precoce in infezioni corneali pericolose, precisamente in 11 occhi affetti da cheratite attiva da *Acanthamoeba* e 23 occhi affetti da cheratite attiva da funghi. In entrambe le casistiche, a 1 anno di follow-up non sono stati osservati episodi di rigetto, recidiva o fallimento del trapianto. Le indicazioni per una TDALK precoce erano: scarsa risposta alla terapia medica mirata, ulcera significativa nella zona ottica che non aveva ancora coinvolto l'intero stroma (profondità della lesione superiore a 150 μm , ma inferiore a 300 μm), gravità e pericolosità dell'infezione (*Acanthamoeba* e funghi) e, in alcuni casi, compliance del paziente.

Nonostante questi ottimi risultati, è fondamentale che solo i chirurghi con un basso tasso di conversione in PK eseguano questa procedura (57, 59) (Fig. 5).

Descemetoccele

Il descemetoccele è una grave complicanza dell'ulcera corneale. Un piccolo descemetoccele può essere riparato con successo con l'innesto di membrana amniotica multistrato; tuttavia, la gestione chirurgica di un descemetoccele più grande, ricorrente o infetto può richiedere una cheratoplastica. La DALK può essere eseguita anche in questi casi. La dissezione manuale è la tecnica di scelta e raccomandiamo di sezionare l'area del descemetoccele per ultima, utilizzando le stesse precauzioni/approccio suggerito quando si esegue una DALK per ferite corneali penetranti, poiché il descemetoccele potrebbe rompersi durante l'intervento (14, 64-65) (Fig. 6).

Alterazioni corneali in esiti di cheratotomia radiale

La cheratotomia radiale (RK) era una procedura refrattiva utilizzata per correggere la miopia prima dell'era delle procedure ablative ad eccimeri. Nonostante gli iniziali risultati soddisfacenti, il follow-up a lungo termine dei pazienti ha mostrato instabilità corneale con frequenti

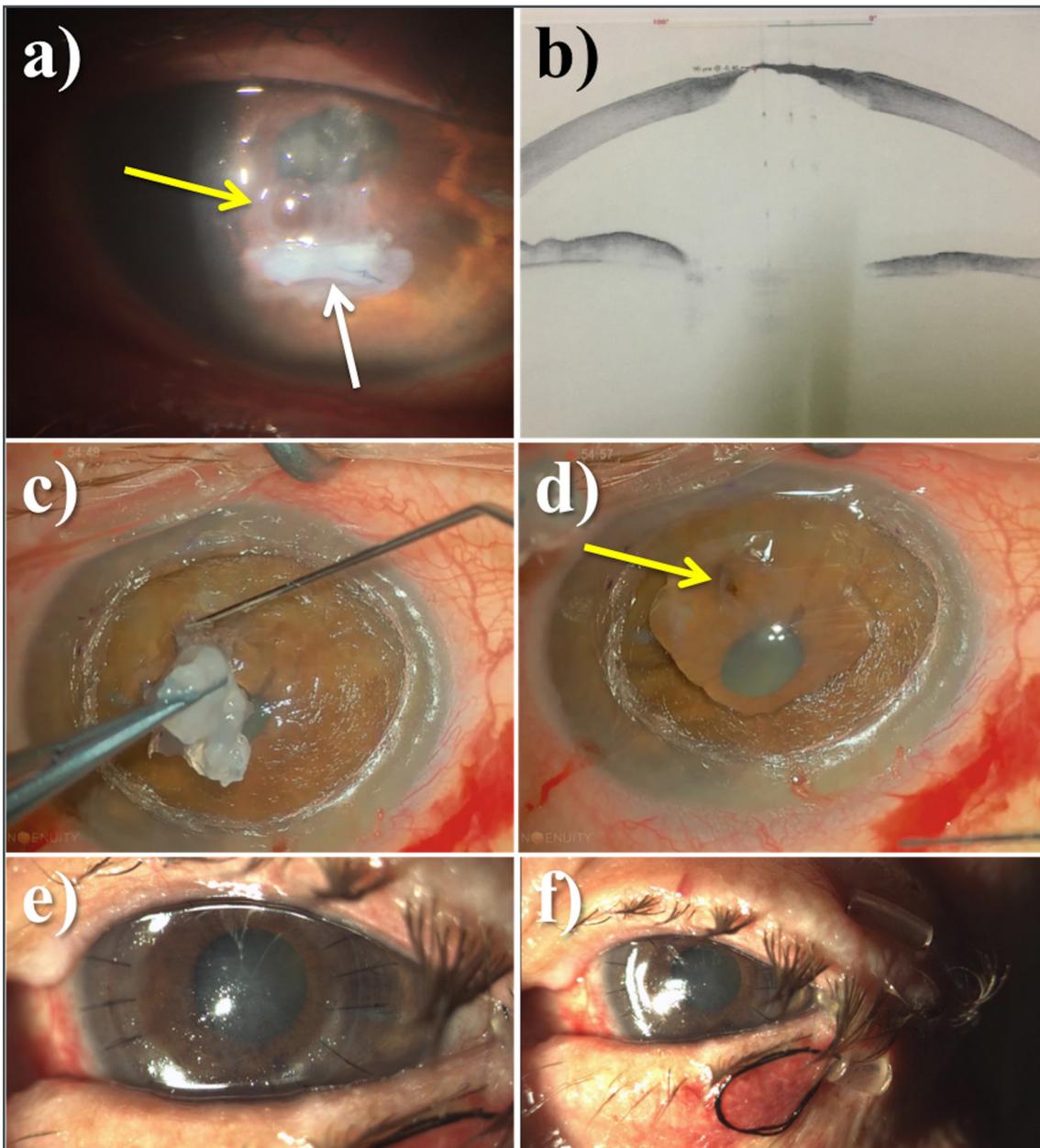


Figura 6 - DALK in descemetocèle (cheratopatia neurotrofica in HSV)

A) Pre-op: l'immagine mostra la recidiva di un descemetocèle (freccia gialla) dopo riassorbimento della membrana amniotica (freccia bianca); B) Pre-op AS-OCT; C) DALK manual dissecando l'area del descemetocèle per ultima; D) Rottura del letto ricevente nell'area del descemetocèle (freccia gialla); E) Post-op a 1 settimana; F) Post-op a 1 settimana che mostra la presenza di tarsorrafia temporanea per promuovere la riparazione epiteliale.

Publicata da Sarnicola E, Sarnicola C, Sarnicola V., Book chapter "Anterior Lamellar Keratoplasty", Alió, Jorge L. - Modern Keratoplasty. Copyright © [2023] (Springer Nature). In press.

fluttuazioni visive e shifts ipermetropici, che portano a scarsa acuità visiva (66). In un recente studio sulla DALK eseguita in pazienti con RK, le indicazioni per il trapianto di cornea sono state astigmatismo irregolare significativo (50%), cicatrici centrale o haze (40%) e ipermetropia

progressiva con fluttuazione visiva (10%) (67). Sebbene la tecnica Big-bubble si sia dimostrata fattibile, le tecniche di dissezione manuale possono essere più sicure, considerando il rischio significativo che le incisioni della RK possano aver raggiunto la DM (14, 67).

Conclusioni

L'assenza di rigetto endoteliale nella DALK ha un impatto molto significativo non solo nella prognosi dei pazienti con cheratocono, ma anche per i trapianti di cornea ad alto rischio (ovvero disturbi che richiedono innesti di grandi dimensioni, presenza di neovascolarizzazione,

infiammazione, infezioni attive, ecc.). La DALK, nonostante tecnicamente più impegnativa, può essere eseguita anche in casi con anamnesi di idrope, cheratotomia radiale, ferite perforanti e descemetocelate.

In questi casi dovrebbero essere preferite le tecniche manuali.

REFERENCES

1. Colby K. Update on Corneal Transplant in 2021. *JAMA*. 2021;325(18):1886-7. DOI: 10.1001/jama.2020.17382
2. Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplantation. *Lancet*. 2012;379(9827):1749-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60437-1
3. Rich LF. Expanding the scope of lamellar keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1999;97:771-814. PMID: PMC1298281
4. America EBAO. Eye Banking Statistical Report. Washington DC: Eye Bank Association of America; 1997.
5. Sarnicola C, Sarnicola E, Perri P, Sarnicola V. Recent Developments in Cornea and Corneal Transplants. In: Grzybowski A, editor. *Current Concepts in Ophthalmology*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 35-53. DOI:10.1007/978-3-030-25389-9.
6. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011;118(1):209-18. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.11.002.
7. Sarnicola V, Toro P, Sarnicola C, Sarnicola E, Ruggiero A. Long-term graft survival in deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 2012;31(6):621-6. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823d0412.
8. Sarnicola E, Sarnicola C, Sarnicola V. Techniques of Anterior Lamellar Keratoplasty. In: Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea 5th ed, Volume 2*, Elsevier, 2021
9. Arenas E, Esquenazi S, Anwar M, Terry M. Lamellar corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(6):510-29. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.01.009
10. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-85. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.01.018
11. Sarnicola E, Sarnicola C, Cheung AY, Holland EJ, Sarnicola V. Surgical Corneal Anatomy in Deep Anterior Lamellar Keratoplasty: Suggestion of New Acronyms. *Cornea*. 2019;38(4):515-22. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001845.
12. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(3):398-403. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)01181-6
13. Fogla R, Sahay P, Sharma N. Preferred practice pattern and observed outcome of deep anterior lamellar keratoplasty - A survey of Indian corneal surgeons. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(6):1553-8. DOI: 10.4103/ijo.IJO_3067_20
14. Sarnicola C, Sarnicola E, Sarnicola V, Anwar M. Indications for Anterior Lamellar Keratoplasty. In: Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea 5th ed, Volume 2*, Elsevier, 2021.
15. Sarnicola V, Toro P, Gentile D, Hannush SB. Descemet DALK and predescemet DALK: outcomes in 236 cases of keratoconus. *Cornea*. 2010;29(1):53-9. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a31aea
16. Williams KA, Keane MC. Outcomes of corneal transplantation in Australia, in an era of lamellar keratoplasty. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(4):374-85. DOI: 10.1111/ceo.14089
17. Eye Bank Association of America (EBAA). Eye Banking Statistical Report 2017. Washington, DC2018.
18. Arnalich-Montiel F, Alió Del Barrio JL, Alió JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:2. DOI: 10.1186/s40662-016-0033-y
19. Romano V, Iovieno A, Parente G, Soldani AM, Fontana L. Long-term clinical outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(3):505-11. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.11.033
20. Sarnicola C, Sarnicola E, Cheung AY, Sarnicola V. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty: Can All Ruptures Be Fixed? *Cornea*. 2022. DOI: 10.1097/ICO.0000000000003054
21. Chew AC, Mehta JS, Tan DT. Deep lamellar keratoplasty after resolution of hydrops in keratoconus. *Cornea*. 2011;30(4):454-9. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181f0b1f3

22. Fuest M, Mehta JS. Strategies for Deep Anterior Lamellar Keratoplasty After Hydrops in Keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2018;44(2):69-76. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000383
23. Jacob S, Narasimhan S, Agarwal A, Sambath J, Umamaheshwari G, Saijijmol AI. Primary Modified Predescemetetic Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Acute Corneal Hydrops. *Cornea*. 2018;37(10):1328-33. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001693
24. Lake D, Hamada S, Khan S, Daya SM. Deep anterior lamellar keratoplasty over penetrating keratoplasty for host rim thinning and ectasia. *Cornea*. 2009;28(5):489-92. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31818d3b3c
25. Wallang BS, Das S. Keratoglobus. *Eye (Lond)*. 2013;27(9):1004-12. DOI: 10.1038/eye.2013.130
26. Williams KA, Lowe M, Bartlett C, Kelly TL, Coster DJ, Contributors A. Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry. *Transplantation*. 2008;86(12):1720-4. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181903b0a
27. Sarnicola E, Sarnicola C, Cheung AY, Panico E, Panico C, Sarnicola V. Total or subtotal full thickness recipient bed cut to repair donor-recipient curvature disparity in cases of DM rupture with manual DALK. *Eur J Ophthalmol*. 2020;1120672120932833. DOI: 10.1177/1120672120932833
28. Vajpayee RB, Bhartiya P, Sharma N. Central lamellar keratoplasty with peripheral intralamellar tuck: a new surgical technique for keratoglobus. *Cornea*. 2002;21(7):657-60. DOI: 10.1097/00003226-200210000-00005
29. Kaushal S, Jhanji V, Sharma N, Tandon R, Titiyal JS, Vajpayee RB. "Tuck In" Lamellar Keratoplasty (TILK) for corneal ectasias involving corneal periphery. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(2):286-90. DOI: 10.1136/bjo.2007.12462
30. Jinabhai A, Radhakrishnan H, O'Donnell C. Pellucid corneal marginal degeneration: A review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2011;34(2):56-63. DOI: 10.1016/j.clae.2010.11.007
31. Moshirfar M, Edmonds JN, Behunin NL, Christiansen SM. Current options in the management of pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg*. 2014;30(7):474-85. DOI: 10.3928/1081597X-20140429-02
32. Millar MJ, Maloof A. Deep lamellar keratoplasty for pellucid marginal degeneration: review of management options for corneal perforation. *Cornea*. 2008;27(8):953-6. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31816ed516
33. Al-Torbak AA. Deep anterior lamellar keratoplasty for pellucid marginal degeneration. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27(1):11-4. DOI: 10.1016/j.sjopt.2012.04.001
34. Sarnicola V, Toro P. Deep anterior lamellar keratoplasty in herpes simplex corneal opacities. *Cornea*. 2010;29(1):60-4. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a317d3
35. Cheung AY, Sarnicola E, Denny MR, Sepsakos L, Auteri NJ, Holland EJ. Limbal Stem Cell Deficiency: Demographics and Clinical Characteristics of a Large Retrospective Series at a Single Tertiary Referral Center. *Cornea*. 2021;40(12):1525-31. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002770
36. Sepsakos L, Cheung AY, Holland EJ. Outcomes of Keratoplasty After Ocular Surface Stem Cell Transplantation. *Cornea*. 2017;36(9):1025-30. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001267
37. Yao YF, Zhang B, Zhou P, Jiang JK. Autologous limbal grafting combined with deep lamellar keratoplasty in unilateral eye with severe chemical or thermal burn at late stage. *Ophthalmology*. 2002;109(11):2011-7. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01258-7
38. Fogla R, Padmanabhan P. Deep anterior lamellar keratoplasty combined with autologous limbal stem cell transplantation in unilateral severe chemical injury. *Cornea*. 2005;24(4):421-5. DOI: 10.1097/01.icc.0000151550.51556.2d
39. Sarnicola C, Sarnicola E, Panico E, Panico C, Sarnicola V. Cataract surgery in corneal transplantation. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31(1):23-7. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000635
40. Inoue Y. Corneal triple procedure. *Semin Ophthalmol*. 2001;16(3):113-8. DOI: 10.1076/soph.16.3.113.4202
41. Oie Y, Nishida K. Triple procedure: cataract extraction, intraocular lens implantation, and corneal graft. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(1):63-6. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000337
42. Sarnicola E, Sarnicola C, Cheung AY, Sarnicola V. Deep anterior lamellar keratoplasty for corneal penetrating wounds. *Eur J Ophthalmol*. 2021;11206721211014385. DOI: 10.1177/11206721211014385
43. Moshirfar M, Bennett P, Ronquillo Y. *Corneal Dystrophy: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021.*
44. Mohamed A, Chaurasia S, Ramappa M, Murthy SI, Garg P. Outcomes of keratoplasty in lattice corneal dystrophy in a large cohort of Indian eyes. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(5):666-72. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1150_17
45. Sogutlu Sari E, Kubaloglu A, Unal M, Piner D, Bulut N, Erol MK, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy: a randomized trial. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(2):267-74.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.03.007
46. Unal M, Arslan OS, Atalay E, Mangan MS, Bilgin AB. Deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of stromal corneal dystrophies. *Cornea*. 2013;32(3):301-5. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31825718ca
47. Vajpayee RB, Tyagi J, Sharma N, Kumar N, Jhanji V, Titiyal JS. Deep anterior lamellar keratoplasty by big-bubble technique for treatment corneal stromal opacities. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(6):954-7. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.02.036
48. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(2):159-65. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01523-4

49. Lewis DR, Price MO, Feng MT, Price FW. Recurrence of Granular Corneal Dystrophy Type 1 After Phototherapeutic Keratectomy, Lamellar Keratoplasty, and Penetrating Keratoplasty in a Single Population. *Cornea*. 2017;36(10):1227-32. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001303
50. Marcon AS, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Recurrence of corneal stromal dystrophies after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2003;22(1):19-21. DOI: 10.1097/00003226-200301000-00005
51. Reddy JC, Murthy SI, Vaddavalli PK, Garg P, Ramappa M, Chaurasia S, et al. Clinical outcomes and risk factors for graft failure after deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy. *Cornea*. 2015;34(2):171-6. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000327
52. Sharma N, Jain M, Sehra SV, Maharana P, Agarwal T, Satpathy G, et al. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty from a tertiary eye care centre in northern India. *Cornea*. 2014;33(2):114-8. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000025
53. Chen WL, Wu CY, Hu FR, Wang IJ. Therapeutic penetrating keratoplasty for microbial keratitis in Taiwan from 1987 to 2001. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(4):736-43. DOI: 10.1016/j.ajo.2003.11.010
54. Kashiwabuchi RT, de Freitas D, Alvarenga LS, Vieira L, Contarini P, Sato E, et al. Corneal graft survival after therapeutic keratoplasty for Acanthamoeba keratitis. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(6):666-9. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.01086.x
55. Dart JK, Saw VP, Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):487-99.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.06.009
56. Kaufman AR, Tu EY. Advances in the management of Acanthamoeba keratitis: A review of the literature and synthesized algorithmic approach. *Ocul Surf*. 2022;25:26-36. DOI: 10.1016/j.jtos.2022.04.003
57. Sarnicola E, Sarnicola C, Sabatino F, Tosi GM, Perri P, Sarnicola V. Early Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK) for Acanthamoeba Keratitis Poorly Responsive to Medical Treatment. *Cornea*. 2016;35(1):1-5. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000681
58. Sarnicola V, Sarnicola E, Sarnicola C, Sabatino F, Tosi GM, Perri P. Reply. *Cornea*. 2016;35(6):e14-5. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000832
59. Sabatino F, Sarnicola E, Sarnicola C, Tosi GM, Perri P, Sarnicola V, et al. Early deep anterior lamellar keratoplasty for fungal keratitis poorly responsive to medical treatment. *Eye (Lond)*. 2017. DOI: 10.1038/eye.2017.228
60. Anshu A, Parthasarathy A, Mehta JS, Htoon HM, Tan DT. Outcomes of therapeutic deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for advanced infectious keratitis: a comparative study. *Ophthalmology*. 2009;116(4):615-23. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.043
61. Bagga B, Garg P, Joseph J, Mohamed A, Kalra P. Outcome of therapeutic deep anterior lamellar keratoplasty in advanced. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(3):442-6. DOI: 10.4103/ijo.IJO_307_19
62. Laurik KL, Szentmáry N, Daas L, Langenbacher A, Seitz B. Early Penetrating Keratoplasty À Chaud May Improve Outcome in Therapy-Resistant Acanthamoeba Keratitis. *Adv Ther*. 2019;36(9):2528-40. DOI: 10.1007/s12325-019-01031-3
63. Ehlers N, Hjortdal J. Are cataract and iris atrophy toxic complications of medical treatment of acanthamoeba keratitis? *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(2):228-31. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2004.00237.x
64. Sharma N, Kumar C, Mannan R, Titiyal JS, Vajpayee RB. Surgical technique of deep anterior lamellar keratoplasty in descemetocèles. *Cornea*. 2010;29(12):1448-51. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181e2ef9c
65. Gabison EE, Doan S, Catanese M, Chastang P, Ben M'hamed M, Cochereau I. Modified deep anterior lamellar keratoplasty in the management of small and large epithelialized descemetocèles. *Cornea*. 2011;30(10):1179-82. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182031c81
66. Waring GO, Lynn MJ, McDonnell PJ. Results of the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study 10 years after surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(10):1298-308. DOI: 10.1001/archophth.1994.01090220048022
67. Einan-Lifshitz A, Belkin A, Sorkin N, Mednick Z, Boutin T, Kreimeier M, et al. Evaluation of Big Bubble Technique for Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Patients With Radial Keratotomy. *Cornea*. 2019;38(2):194-7. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001811