



Arianna Balloi¹, Pierpaolo Patteri¹, Daniele Satta¹, Massimo D'Atri², Daniela Manca³, Stefano Dore¹, Antonio Pinna¹

¹ U.O.C. di Oculistica - Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari

² U.O.C. di Oculistica - Azienda Ospedaliera Brotzu di Cagliari

³ Centro Oculistico Laser Santa Lucia - Cagliari

Distrofia di Fuchs, DSAEK e successivi interventi chirurgici: presentazione di due casi clinici

Abstract: Questo articolo analizza due casi clinici di pazienti affetti da distrofia di Fuchs seguiti presso la Clinica Oculistica di Sassari e dal Dottor Massimo D'Atri (direttore dell'UOC di Oculistica dell'Azienda Ospedaliera Brotzu di Cagliari), trattati con cheratoplastica endoteliale (DSAEK) e successivamente sottoposti ad un ulteriore trattamento chirurgico per altre patologie oculari. Prima di procedere al trattamento dei nostri pazienti abbiamo effettuato una ricerca per capire quale fosse il rischio. Abbiamo constatato che la letteratura scientifica non tratta di pazienti operati di DSAEK e successivamente sottoposti ad intervento chirurgico di vitrectomia per pucker maculare o ad impianto intravitreale di desametasone per edema maculare cistoide.

Keywords: distrofia di Fuchs, dsaek, edema maculare cistoide, pucker maculare, endotelio corneale, vitrectomia via pars plana, impianto intravitreale di desametasone, microscopia corneale confocale.

Introduzione

La distrofia corneale di Fuchs è la distrofia endoteliale corneale primaria più comune e rappresenta l'indicazione principale per il trapianto di cornea in tutto il mondo. È caratterizzata dal progressivo declino delle cellule endoteliali corneali e da alterazioni della matrice extracellulare della membrana di Descemet con la conseguente formazione di gutte che portano a edema corneale e riduzione dell'acuità visiva. La distrofia endoteliale corneale di Fuchs ha una maggiore incidenza nelle donne e si manifesta nella maggior parte dei casi nella quinta decade di vita (1). La distrofia di Fuchs è una malattia genetica complessa ed eterogenea caratterizzata dall'interazione tra fattori genetici, epigenetici ed esogeni che portano ad un importante stress

ossidativo, alla transizione endoteliale-mesenchimale, alla senescenza, alla disfunzione mitocondriale e infine all'apoptosi dell'endotelio corneale (1, 2, 3).

Tra le cause della distrofia di Fuchs ricordiamo la predisposizione genetica e i fattori ambientali quali i raggi UV (la maggior parte delle gutte si trova, infatti, in zona interpalpebrale), il fumo e un'alimentazione non corretta (4).

L'endotelio corneale è fondamentale per il mantenimento dell'equilibrio idrico e della trasparenza della cornea; è particolarmente suscettibile all'invecchiamento a causa del suo arresto post-mitotico, dell'elevata attività metabolica e dell'esposizione permanente alla luce ultravioletta. Poiché l'endotelio ha una capacità replicativa minima in vivo e non è in grado di sostituire

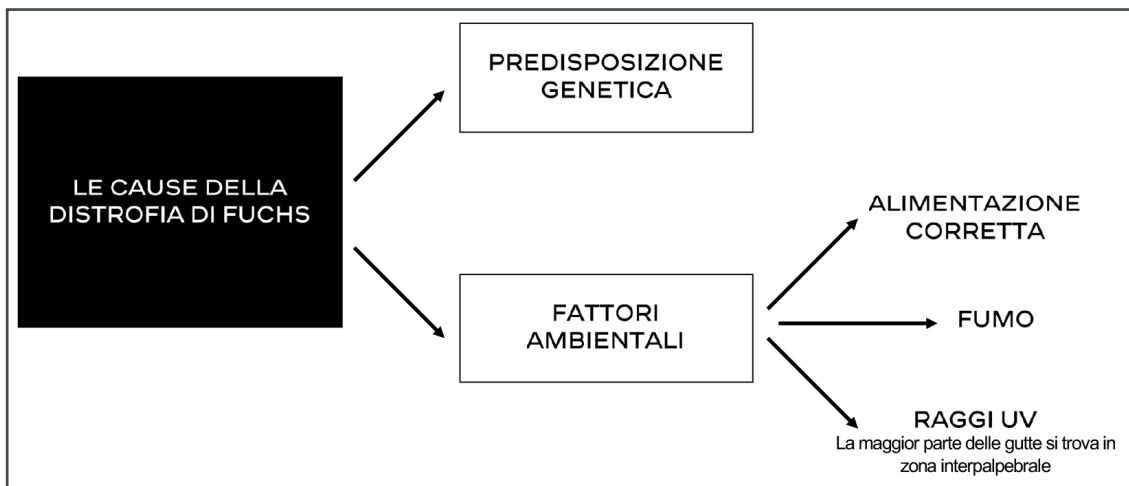


Figura 1

il proprio genoma, è particolarmente soggetto a danni cumulativi a carico del DNA acquisiti nel corso della vita. Nella distrofia di Fuchs i difetti genetici sottostanti rendono il genoma ancora più vulnerabile a questo danno, al punto da causare disfunzione mitocondriale, perdita di potenziale della membrana mitocondriale ed eccessiva attivazione della mitofagia. I fattori di stress intracellulari endogeni ed esogeni alterano l'impronta sintetica delle cellule, portando alla transizione endoteliale-mesenchimale e alla secrezione di matrice extracellulare aberrante con formazione di gutte e cicatrici. A loro volta le gutte o le cicatrici endoteliali contribuiscono al circolo vizioso della patogenesi della distrofia di Fuchs e, inducendo ulteriormente la transizione endotelio-mesenchimale e lo squilibrio ossidante-antiossidante, perpetuano i cambiamenti molecolari dell'endotelio degenerato (5, 6).

La distrofia endoteliale corneale di Fuchs è stata descritta per la prima volta circa un secolo fa. Da allora sono stati fatti numerosi passi avanti sulle manifestazioni cliniche, sul trattamento chirurgico e non chirurgico, sull'aspetto microscopico e sulla patogenesi. Negli ultimi dieci anni sono stati compiuti progressi significativi per quanto riguarda la patogenesi genetica della distrofia di Fuchs. Una forma rara e ad esordio

precoce della malattia è stata attribuita a mutazioni missenso nel gene COL8A2, mentre la stragrande maggioranza dei casi ad esordio tardivo può essere attribuita a un'espansione ripetuta non codificante all'interno del gene TCF4 (7, 8, 9, 10, 11,12).

Nel Regno Unito la raccomandazione è di analizzare il materiale corneale rimosso e sottoporlo ad analisi istologica (13).

Negli Stati Uniti la cheratoplastica endoteliale è diventata il trattamento di prima scelta per la distrofia endoteliale di Fuchs (14) e rappresenta l'indicazione più frequente alla cheratoplastica endoteliale (DSAEK) (13). Nella DSAEK la membrana di Descemet e l'endotelio sono rimossi dal donatore e impiantati nel paziente ricevente con una variabilità nello spessore dello stroma del donatore. La funzione visiva e la qualità della vita migliorano rapidamente dopo la DSAEK (15) e la sopravvivenza a cinque anni dal trapianto è paragonabile a quella dopo cheratoplastica perforante (16).

La distrofia endoteliale di Fuchs è tipicamente una malattia ad esordio tardivo caratterizzata da una degenerazione lenta e progressiva. All'esordio i pazienti sono generalmente asintomatici. Con il progredire della patologia al mattino compaiono i primi sintomi caratterizzati

dalla visione di aloni, secondari all'aumento dell'edema corneale dopo la notte. Nelle fasi più avanzate i sintomi come diminuzione della vista, fotofobia, epifora e dolore sono presenti tutto il giorno in quanto vi è un aumento dell'edema con rottura delle bolle epiteliali, che può portare ad un difetto epiteliale persistente o ad un'ulcera corneale (1).

L'esame della cornea con il biomicroscopio con lampada a fessura consente l'esame diretto (illuminazione diffusa, illuminazione focale e riflessione speculare) e indiretta (illuminazione prossimale, diffusione sclerotica e retroilluminazione) dei diversi strati della cornea. L'illuminazione a fessura con un fascio sottile consente la visualizzazione dell'endotelio corneale e di eventuali anomalie, incluse bolle epiteliali, edema corneale e gutte.

L'analisi fotografica con retroilluminazione, con conteggio manuale o automatizzato delle gutte, si è dimostrata un modo efficace per documentare il numero e la distribuzione delle gutte, per dimostrare la formazione di nuove gutte e la loro progressione nel tempo.

La stadiazione della distrofia di Fuchs può essere valutata mediante la scala di Krachmer,

mediante biomicroscopia con lampada a fessura, valutando la confluenza e l'area delle gutte, la presenza di edema stromale o epiteliale corneale. La scala di Krachmer comprende 6 stadi dove i non affetti sono stati classificati 0, i casi intermedi sono stati classificati da 1 a 3 e i casi gravi sono stati classificati da 4 a 6. Questo è un sistema semplice di classificazione per la valutazione della gravità della patologia (1).

La diagnosi di distrofia di Fuchs viene effettuata attraverso un'accurata visita oculistica, la misurazione dello spessore corneale e l'analisi delle cellule endoteliali corneali.

Alcuni accorgimenti diagnostici importanti in un paziente con distrofia di Fuchs sono:

1. *valutazione del numero delle cellule endoteliali sia in zona ottica che in zona periferica;*
2. *valutazione dello spessore corneale e del mosaico endoteliale;*
3. *valutazione di ulteriori fattori: CV (indice variazione cellulare $\leq 32\%$), HEX (indice di esagonalità)*

Pazienti e metodi

Questo articolo analizza due casi clinici di

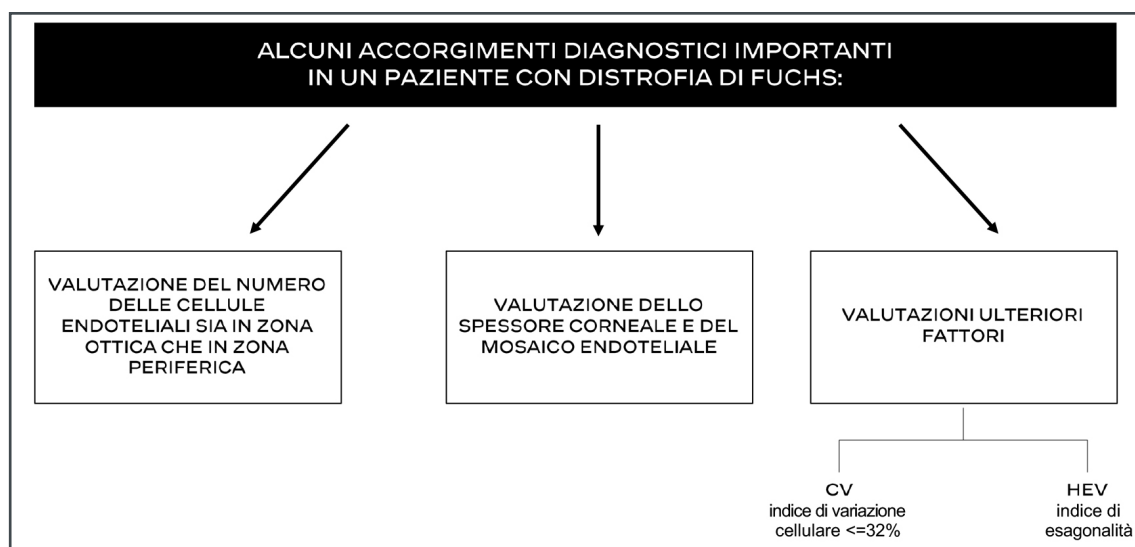


Figura 2

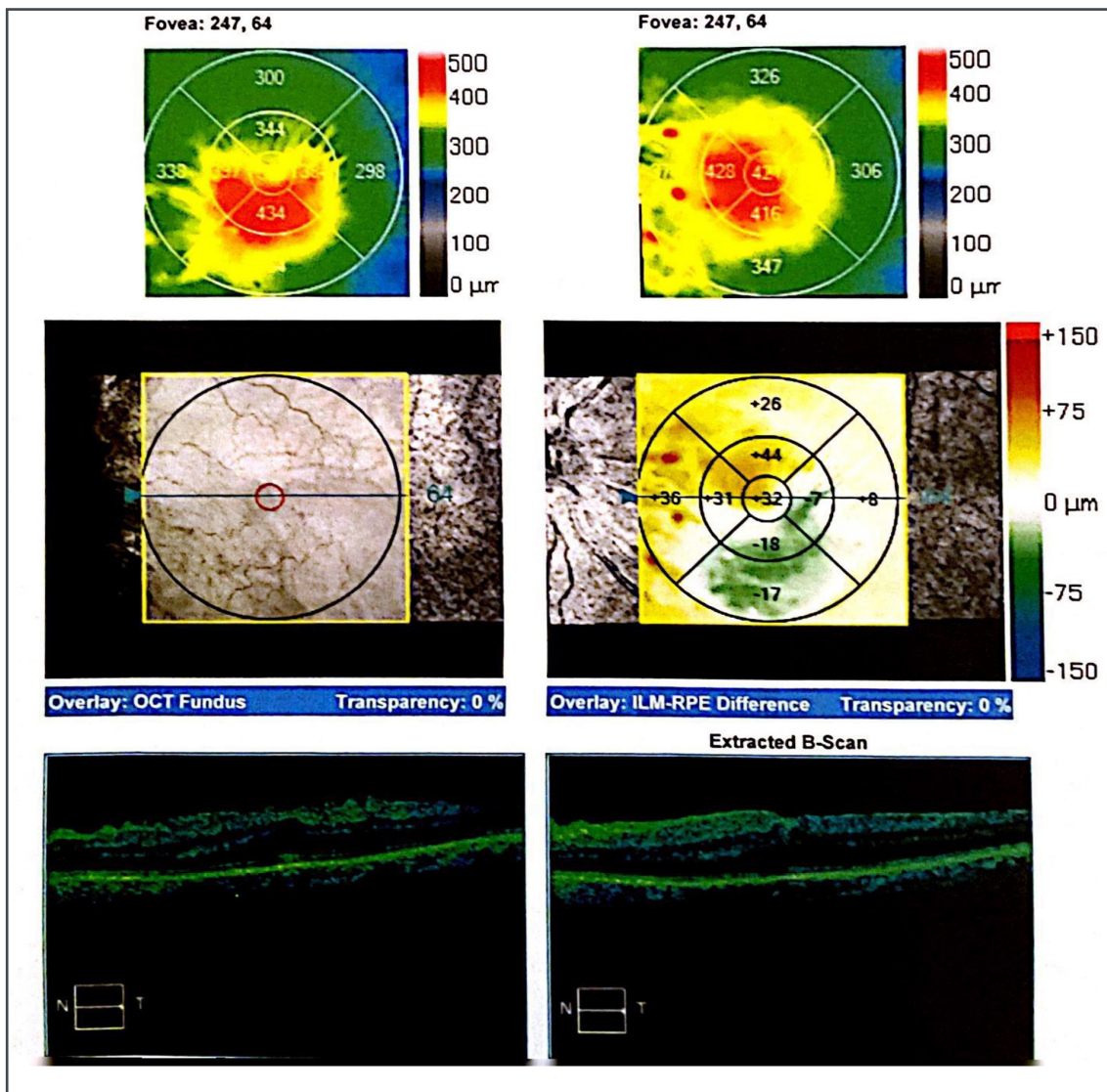


Figura 3 - Caso 1: OCT prima dell'intervento di vitrectomia (05/05/2023)

pazienti affetti da distrofia di Fuchs seguiti presso la Clinica Oculistica di Sassari e trattati con cheratoplastica endoteliale (DSAEK) e successivamente sottoposti ad un ulteriore trattamento chirurgico per altre patologie oculari.

Il timore principale era che l'endotelio trapiantato potesse andare in sofferenza o peggio ancora che si verificasse il distacco dello stesso.

Prima di procedere al trattamento dei nostri pazienti abbiamo effettuato una ricerca per capire quale fosse il rischio.

Abbiamo constatato che la letteratura scientifica non tratta di pazienti operati di DSAEK e successivamente sottoposti ad intervento

chirurgico di vitrectomia per pucker maculare o ad impianto intravitreale di desametasone per edema maculare cistoide.

Caso 1

Il primo caso riguarda una paziente di sesso femminile seguita dal Dottor Massimo D'Atri (direttore dell'UOC di Oculistica dell'Azienda Ospedaliera Brotzu di Cagliari) affetta da pucker maculare e già trattata nello stesso occhio con DSAEK per scompenso endoteliale.

In data 24/05/2023 la paziente è stata sottoposta ad un intervento di vitrectomia via pars plana con peeling della membrana limitante interna

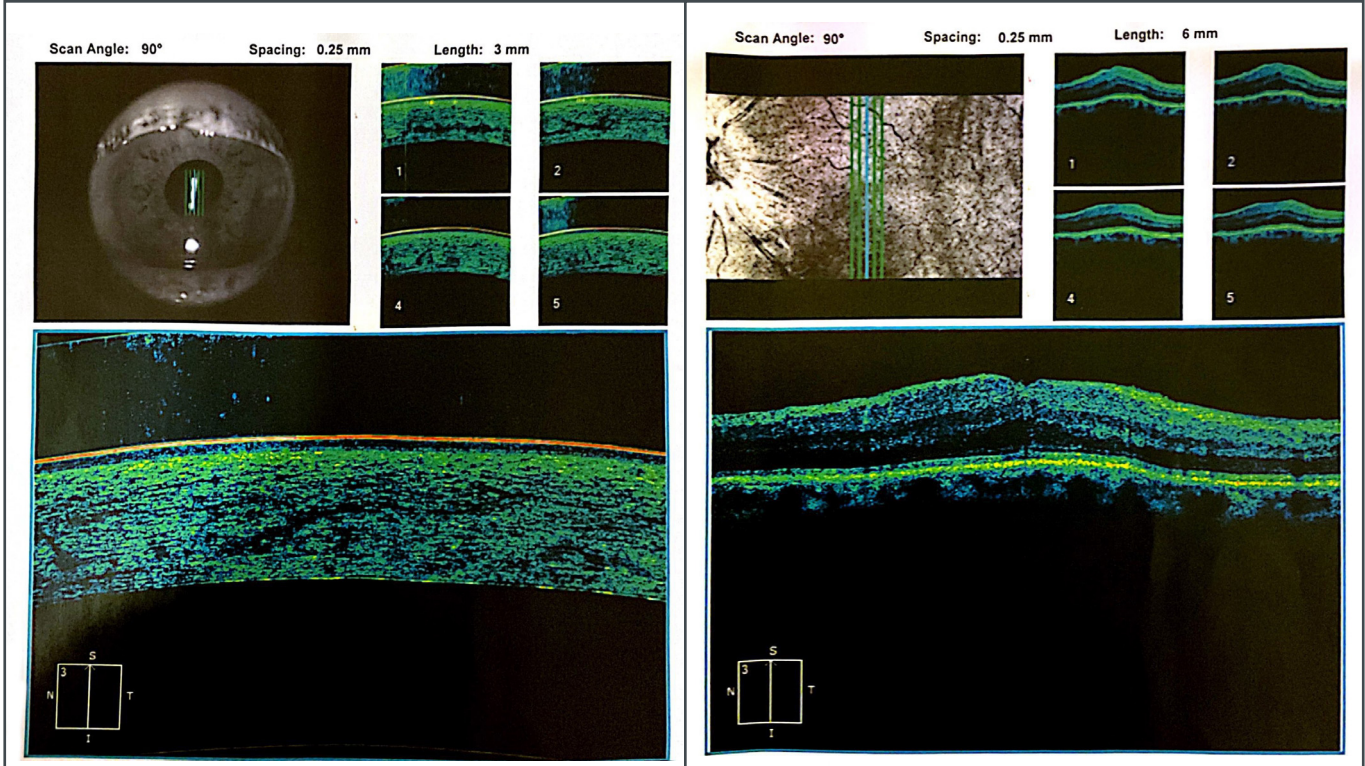


Figura 4 - Caso 1: OCT dopo l'intervento di vitrectomia (01/06/2023)

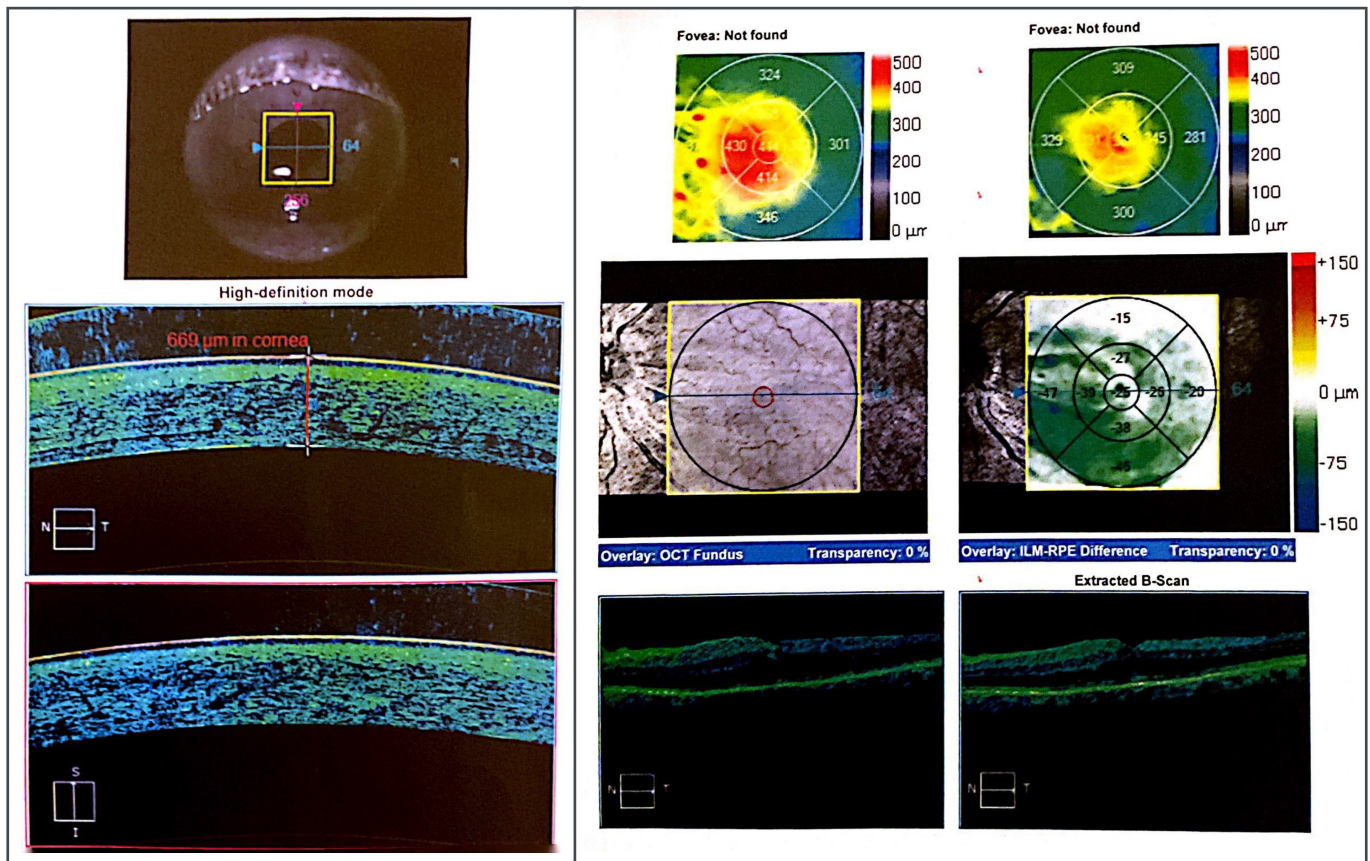


Figura 5 - Caso 1: OCT dopo l'intervento di vitrectomia (11/07/2023)

per pucker maculare.

Di seguito vengono mostrati gli esami OCT della macula e del segmento anteriore eseguiti prima e dopo l'intervento chirurgico e la contacellule

endoteliale eseguita dopo l'intervento di vitrectomia. L'intervento non ha avuto complicazioni e la paziente ha beneficiato di un buon recupero funzionale e visivo.



Figura 6 - Caso 1: Contacellule endoteliale dopo l'intervento di vitrectomia: si può notare che il numero delle cellule endoteliali e il mosaico endoteliale sono soddisfacenti

Caso 2

Il secondo caso riguarda una paziente di 82 anni di sesso femminile che ha presentato scompenso endoteliale dopo l'intervento di facoemulsificazione ed impianto di lente intraoculare a settembre 2021. È stato eseguito l'intervento di DSAEK a luglio 2022 e successivamente è stato riscontrato un quadro di edema maculare cistoide (EMC) post-chirurgico per cui è stata posta l'indicazione ad un impianto intravitreale di desametasone a lento rilascio (Ozurdex) a settembre 2022.

Nelle settimane successive all'impianto di desametasone si notò una progressiva riduzione dell'EMC con recupero dell'acuità visiva (fino a 7/10). Non furono riscontrati effetti avversi. Sebbene dopo l'intervento di DSAEK la scelta terapeutica di somministrare un inserto

intravitreale di desametasone sia spesso accompagnata dal timore di un possibile distacco di endotelio dovuto allo stress meccanico generato dall'iniezione intravitreale, nel caso in esame tale procedura si è rivelata sicura ed efficace ai fini del recupero visivo e della risoluzione dell'EMC.

Conclusioni

In entrambi i casi clinici riportati in questo articolo non si sono verificati eventi avversi a carico del tessuto endoteliale trapiantato e i pazienti hanno beneficiato di un buon recupero funzionale e dell'acuità visiva dopo l'intervento di vitrectomia+peeling per pucker maculare e dopo l'impianto intravitreale di desametasone per EMC post-chirurgico.

EMC POST DSAEK RISOLTO CON IMPIANTO INTRAVITREALE DI DESAMETASONE

Matteo Zucca¹, Massimo D'Atri², Pier Paolo Patteri¹, Stefano Dore¹, Daniele Satta¹, Lorenza Ronchi¹, Antonio Pinna¹

¹Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Farmacia, Sezione di Oftalmologia, Università degli Studi di Sassari, Sassari

²Unità Operativa di Oculistica, ARNAS Brotzu, Cagliari

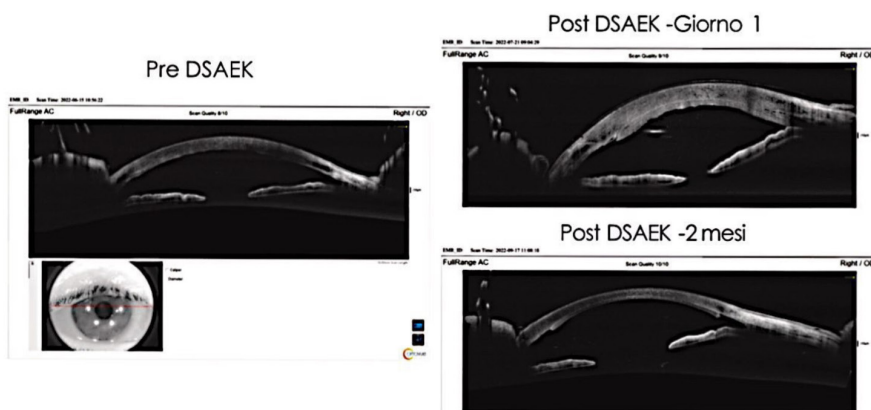
Gli autori non hanno conflitti d'interesse da dichiarare

INTRODUZIONE

In questo case report si vuole evidenziare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo dell'inserito intravitreale di desametasone in un paziente operato di Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK).

MATERIALI E METODI

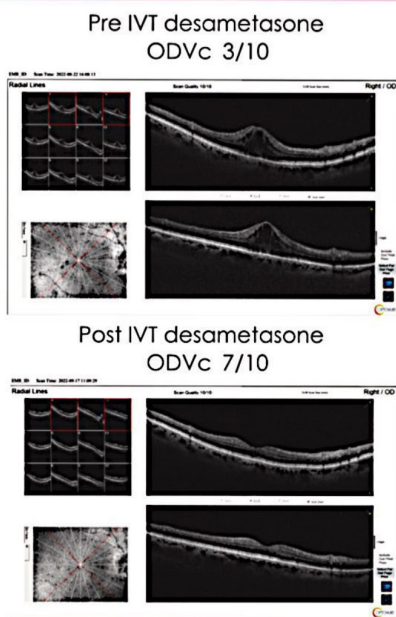
Una donna di 81 anni affetta da cataratta avanzata e distrofia endoteliale di Fuchs nell'occhio destro sviluppò un grave scompenso endoteliale dopo l'intervento di FACO+IOL nel settembre 2021. Fu pertanto eseguito intervento di DSAEK nel luglio 2022.



RISULTATI

Ai successivi controlli emerse un quadro di edema maculare cistoide (EMC) post chirurgico (ODVc: 3/10). Si decise quindi di procedere all'esecuzione di un'iniezione intravitreale di desametasone (settembre 2022).

Nelle settimane successive alla somministrazione si notò una progressiva riduzione dell'EMC con recupero dell'acuità visiva (ODVc: 7/10). Non furono riscontrati effetti avversi.



CONCLUSIONI

Sebbene nel post DSAEK la scelta terapeutica di somministrare un inserto intravitreale di desametasone sia spesso accompagnata dal timore di un possibile distacco di endotelio dovuto allo stress meccanico generato dall'iniezione intravitreale, nel caso in esame tale procedura si è rivelata sicura ed efficace ai fini del recupero visivo e della risoluzione dell'EMC.

BIBLIOGRAFIA

1. Shehadeh M, Mashor R, Nasser O, Sansanayudh W, Rootman DS, Slomovic AR. Changes in Macular Thickness After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Am J Ophthalmol 2015;159(3):415-8.e1
2. Pedemonte-Sarrias E, Playà TS, Sasso Cladera I, Gris O, Ribas Martínez J, García-Arumí J, Giménez N. Incidence of cystoid macular edema after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. Int J Ophthalmology 2017;10(7):1081-1087

Figura 7

REFERENCES

1. Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. Stephan Ong Tone, Viridiana Kocaba, Myriam Böhm, Adam Wylegala, Tomas L White, Ula V Jurkunas. *Progress in Retinal and Eye Research Volume 80*, January 2021
2. The DNA damage response in neurons: die by apoptosis or survive in a senescence-like state? *J Alzheimers Dis* 60 (s1), Fielder, E., von Zglinicki, T., Jurk, D., 2017 <https://doi.org/10.3233/JAD-161221>.
3. Deceleration of fusion-fission cycles improves mitochondrial quality control during aging. Figge, M.T., Reichert, A.S., Meyer-Hermann, M., Osiewacz, H.D., *Comput. Biol.* 8, 2012, e1002576.
4. Ultraviolet A light induces DNA damage and estrogen-DNA adducts in Fuchs endothelial corneal dystrophy causing females to be more affected. Liu C, Miyajima T, Melangath G, Miyai T, Vasanth S, Deshpande N, Kumar V, Ong Tone S, Gupta R, Zhu S, Vojnovic D, Chen Y, Rogan EG, Mondal B, Zahid M, Jurkunas UV. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jan 7;117(1):573-583. doi: 10.1073/pnas.1912546116. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31852820; PMCID: PMC6955350.
5. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy Through the Prism of Oxidative Stress. Ula V Jurkunas. *Cornea*, 2018 Nov;37 Suppl 1:S50-S54. doi: 10.1097/ICO.0000000000001775
6. Fuchs endothelial corneal dystrophy: an updated review. Francisco Altamirano, Gustavo Ortiz-Morales, Mario A O'Connor-Cordova, Juan Pablo Sancén-Herrera, Judith Zavala, Jorge E Valdez-Garcia. *Int Ophthalmol.* 2024 Feb 12;44(1):61. doi: 10.1007/s10792-024-02994-1.
7. Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives on diagnostic pathology and genetics-Bowman Club Lecture. Caroline Thaug, Alice E Davidson. *BMJ Open Ophthalmol* 2022 Jul;7(1):e001103. doi: 10.1136/bmjophth-2022-001103.
8. Fuchs endothelial corneal dystrophy: clinical, genetic, pathophysiologic, and therapeutic aspects. Matthaai M, Hribek A, Clahsen T, et al. *Annu Rev Vis Sci* 2019;5:151–75.
9. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. Biswas S, Munier FL, Yardley J, et al. *Hum Mol Genet* 2001;10:2415–23.
10. TCF4-mediated Fuchs endothelial corneal dystrophy: insights into a common trinucleotide repeat-associated disease. Fautsch MP, Wieben ED, Baratz KH, et al. *Prog Retin Eye Res* 2021;81:100883.
11. A common trinucleotide repeat expansion within the transcription factor 4 (TCF4, E2-2) gene predicts Fuchs corneal dystrophy. Wieben ED, Aleff RA, Tosakulwong N, et al. *PLoS One* 2012;7:e49083.
12. Characterization of the Descemet's membrane/posterior collagenous layer isolated from Fuchs' endothelial dystrophy corneas. Kenney MC, Labermeier U, Hinds D, et al. *Exp Eye Res* 1984;39:267–77.
13. Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty for Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy: Five-Year Results of a Prospective Study. Katrin Wacker, MD, Keith H. Baratz, MD, Leo J. Maguire, MD, Jay W. McLaren, PhD, Sanjay V. Patel. *Ophthalmology Volume 123, Issue 1, January 2016, Pages 154-160.*
14. Keratoplasty for endothelial dysfunction. Sanjay V Patel. *Ophthalmology* 2007;114:627–8.
15. Vision-related quality of life before and after keratoplasty for Fuchs' endothelial dystrophy. Trousdale ER, Hodge DO, Baratz KH, et al. *Ophthalmology* 2014;121:2147–52.
16. Descemet's stripping endothelial keratoplasty: five-year graft survival and endothelial cell loss. Price MO, Fairchild KM, Price DA, Price FW. *Ophthalmology* 2011;118:725–9.