



Anna Maria Roszkowska, Alessandro Calderone, Marianna Sindoni

Clinica Oculistica, Dipartimento di Scienze Biomediche BIOMORF, Università degli Studi di Messina

Degenerazione corneale di Salzmann

Abstract: Questa breve review riassume le principali caratteristiche di degenerazione corneale di Salzmann, una patologia descritta all'inizio del secolo scorso, che però, a tutt'oggi rimane spesso non diagnosticata e risente della mancanza di precise connotazioni eziopatologiche e di poca considerazione in ambito clinico, nonostante una nutrita letteratura a riguardo. Molti oculisti tendono a sottostimarne l'impatto sulla qualità della vita e della vista dei pazienti e spesso la scarsa conoscenza delle problematiche connesse allo sviluppo delle nodularità porta ad una non corretta gestione delle varie fasi della patologia. Risulta fondamentale un corretto inquadramento clinico e diagnostico della gravità della patologia e dei sintomi riportati dal paziente per avviare un iter terapeutico mirato alla risoluzione dei sintomi e, se necessario, all'asportazione dei noduli.

Keywords: degenerazione corneale, Salzmann, nodulo corneale, opacità, topografia corneale, AS-OCT, fotocheratectomia, astigmatismo, dry eye.

Introduzione

La degenerazione nodulare di Salzmann (SND) è una patologia corneale degenerativa, lentamente progressiva, generalmente bilaterale, caratterizzata dalla presenza di noduli grigio-biancastri rilevati rispetto la superficie corneale. Tali noduli possono essere singoli o multipli e sono classicamente localizzati nella media periferia corneale.

La SND è stata descritta per la prima volta nel 1925 dall'oculista austriaco Maximilian Salzmann che osservò 23 occhi affetti da molteplici noduli corneali di colore biancastro di varie forme. Descrisse la condizione come "una forma di distrofia corneale a carattere nodulare" e notò che tali noduli erano associati ad attacchi ricorrenti di cheratocongiuntivite¹.

La degenerazione corneale nodulare di Salzmann a tutt'oggi rimane spesso non diagnosticata, e con questo non viene prescritta adeguata terapia per ridurre la sintomatologia ed eliminare o ridurre numerosi fattori di rischio. Un corretto inquadramento diagnostico permette di attuare le terapie sia conservativa che chirurgica in relazione alla gravità della malattia con obiettivo di ridurre la sintomatologia e preservare l'acuità visiva.

Epidemiologia

È considerata una malattia sporadica bilaterale nel 58-76% dei casi, a prevalenza sconosciuta, più frequente nel sesso femminile di razza caucasica, la fascia di età alla quale si manifesta è mediamente intorno ai 50-60 anni di età, anche

se non sono rari i casi giovanili. Può insorgere in seguito a malattie corneali croniche o ricorrenti anche se sono stati descritti numerosi casi senza pregresse affezioni corneali.

Eziologia e fattori di rischio

Eziopatogenesi rimane sconosciuta, così come il ruolo di fattori genetici. Probabilmente tra le cause vi sono numerosi fattori ambientali; la malattia è multifattoriale con reazione aspecifica del tessuto basata su predisposizione individuale.

La SND può essere causata da disturbi corneali ricorrenti e cronici, anche se sono stati registrati diversi casi in assenza di patologie corneali pregresse. In alcuni pazienti la malattia si presenta a seguito di interventi chirurgici o a lesioni traumatiche della cornea²⁻⁸. Sono stati segnalati rari casi associati a malattie sistemiche infiammatorie croniche come il morbo di Crohn^{9,10}.

Il fattore di rischio maggiormente riconosciuto è l'infiammazione della superficie oculare e, in particolar modo, la disfunzione delle ghiandole di Meibomio; altri quadri sono la blefarite cronica, la malattia dell'occhio secco, la cheratocongiuntivite flitellulare, la cheratocongiuntivite di Vernal, trachoma, cheratite interstiziale, uveite cronica, esposizione attinica, l'utilizzo quotidiano di lenti a contatto, lo pterigio, una distribuzione disomogenea del film lacrimale ed altre cheratopatie degenerative.

Altri fattori di rischio conosciuti sono gli agenti ambientali e genetici, i traumi oculari, pregressi interventi chirurgici sulla cornea²⁻⁷. In particolare una maggiore incidenza della SND è stata osservata in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia refrattiva corneale come la LASIK⁸. Diverse patologie a carattere sistemico sono state descritte in pazienti affetti da SND, ma a tutt'oggi la relazione tra esse e lo sviluppo dei noduli, spesso presenti in forma bilaterale,

non è ben chiara. Alcuni autori hanno studiato l'associazione tra la dermatopatia reticolare pigmentosa e la degenerazione di Salzmann, dovuta principalmente al coesistente disturbo della superficie oculare presente^{11,12}.

Patologie infiammatorie croniche come il morbo di Crohn sono state collegate allo sviluppo della SND in forma ricorrente, bilaterale e avanzata con una significativa riduzione dell'acuità visiva^{9,10}. La presenza di noduli di Salzmann è stata osservata in diversi quadri patologici sistemici, come la malformazione di Dandy-Walker, la sindrome di Kabuki, Kartagener ed Ehler Danlos (seppur in questo caso specifico, il paziente affetto era stato sottoposto a LASIK). Infine, un case report di una paziente sottoposta a LASIK, descrive l'associazione tra oftalmopatia tiroidea e SND bilaterale ricorrente¹³⁻¹⁸.

Fisiopatologia

I reperti istopatologici mostrano fibrosi subepiteliale con noduli formati da tessuto connettivo denso con degenerazione ialina, localizzati a livello sub-epiteliale o con estensione fino a un terzo dello stroma corneale anteriore.

I noduli sono associati ad un assottigliamento dell'epitelio corneale sovrastante e alle alterazioni della membrana di Bowman e a volte con duplicazione della membrana basale epiteliale^{2,3,19,20}.

Da un punto di vista fisiopatologico non si conoscono gli esatti meccanismi della formazione dei noduli, ma è certo che a seguito della rottura della membrana basale epiteliale e della membrana di Bowman i cheratinociti migrano anteriormente stimolando la migrazione dei fibroblasti dello stroma corneale, i quali vanno incontro a differenziazione in miofibroblasti. Questi ultimi producono una matrice extracellulare fibrotica e disorganizzata che rappresenta il materiale per la formazione del nodulo¹⁹⁻²¹.

Diagnosi e Clinica

La diagnosi si basa principalmente sull'esame clinico con lampada a fessura dove si evidenzia presenza di noduli singoli o multipli disposti in modo circolare nella media periferia della cornea, per il resto perfettamente trasparente. I noduli sono di solito rotondi, anche se occasionalmente possono assumere una forma conica. La distribuzione può dipendere dai fattori predisponenti, quelli associati all'infiammazione della superficie sono localizzati nei settori superiori ed inferiori; quando associati alle lenti a contatto si trovano nella zona corrispondente alla rima palpebrale. Comunque i noduli possono essere localizzati in qualsiasi quadrante indipendentemente dal fattore di rischio². In presenza di noduli associati a pregressa chirurgia dello pterigio, a volte si può osservare una presenza di vasi anche se la SND è tipicamente avascolare.

Nelle fasi iniziali i pazienti possono essere totalmente asintomatici e in questi casi la diagnosi è puramente casuale durante una normale visita oculistica. Con la progressione della malattia i sintomi più frequentemente lamentati dal paziente sono legati al discomfort oculare caratterizzato da sensazione di corpo estraneo, dolore, lacrimazione, blefarospasmo. All'esame obiettivo oltre i noduli si osserva un'iperemia congiuntivale^{6,7}. La formazione di noduli nelle fasi avanzate induce alterazioni della curvatura

corneale con un appiattimento centrale risultanti in errori refrattivi come astigmatismo ipermetropico composto a volte di grado elevato con importante riduzione dell'acuità visiva^{22,23}. All'esame biomicroscopico i noduli appaiono come sollevamenti sub epiteliali nella media periferia corneale in numero da 1 a 8 circondati da cornea chiara, di forma varia e dimensioni di circa 1-2 mm, a volte coalescenti tra loro a formare aree allungate e sopraelevate rispetto la superficie corneale (Fig. 1, 2).



Figura 1 - Noduli multipli.



Figura 2 - Noduli confluenti.

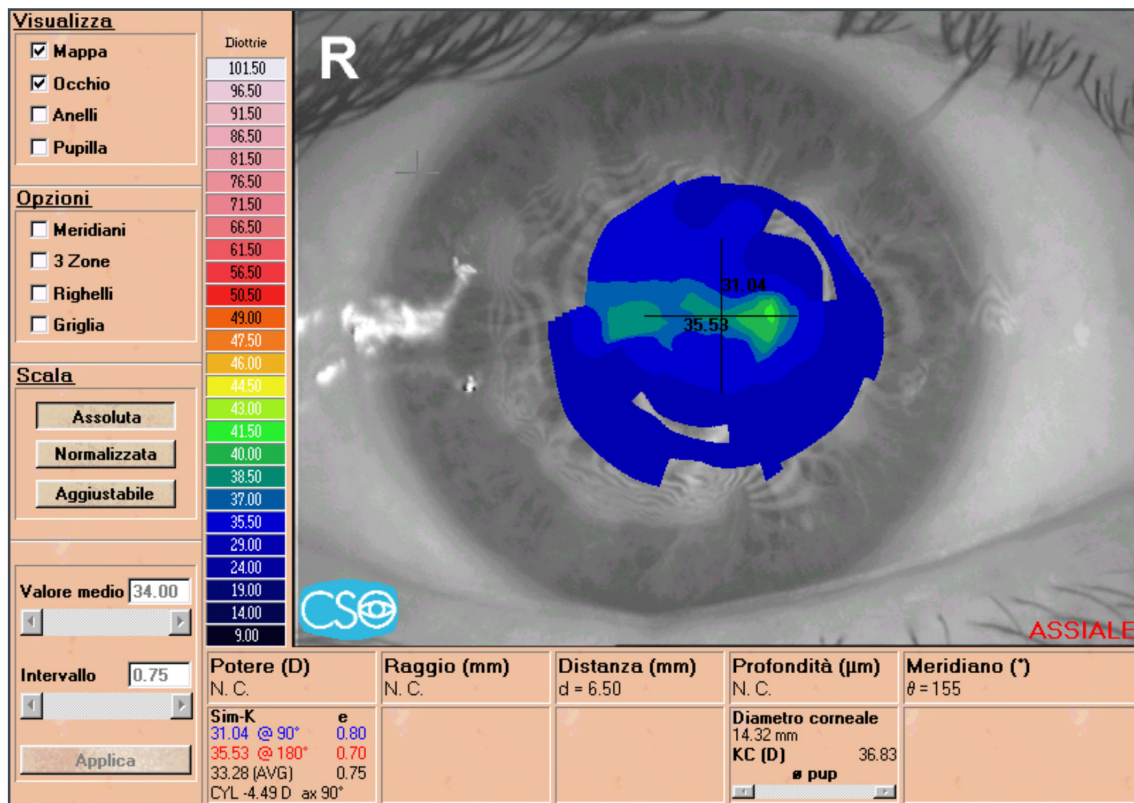


Figura 3 - Topografia corneale evidenzia marcato appiattimento centrale con elevato astigmatismo. Si osserva la deformazione degli anelli riflessi dalla superficie corneale alterata.

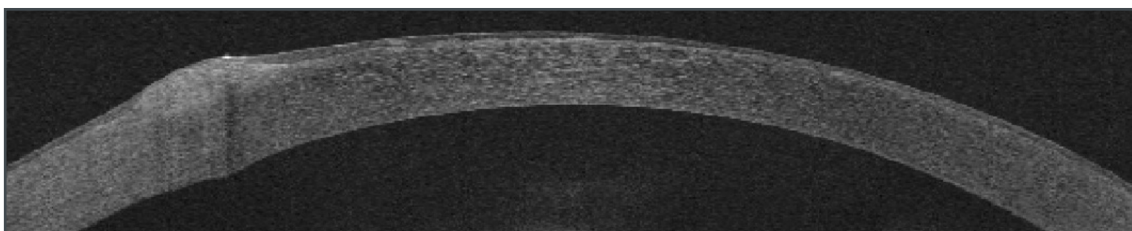


Figura 4 - Scansione ottenuta tramite AS-OCT. Mostra depositi iper-riflettenti sub-epiteliali estesi fino allo stroma anteriore.

La localizzazione del nodulo dipende dai fattori predisponenti collegati e dallo stress indotto a livello delle varie porzioni corneali. L'anomala distribuzione del film lacrimale causata dalle nodularità può facilmente essere diagnosticata grazie all'utilizzo di coloranti vitali. La topografia corneale mostra le alterazioni della curvatura con marcato appiattimento centrale nei casi evoluti (Fig. 3).

La tomografia a coerenza ottica della cornea mostra depositi sub-epiteliali iper-riflettenti con intensità di segnale variabile a seconda delle discontinuità di densità all'interno dei noduli

stessi. Al di sopra di ciascun nodulo si osserva uno strato epiteliale assottigliato (Fig. 4). Alcuni noduli mostrano spicule triangolari che possono approfondirsi maggiormente negli strati sottostanti con alterazioni stromali. La tomografia risulta utile nella scelta dell'algoritmo terapeutico grazie alla valutazione precisa delle caratteristiche come adesione agli strati sottostanti e della profondità del nodulo.

Trattamento

La scelta terapeutica viene effettuata in base all'impatto che la patologia ha sulla qualità

di vita del paziente. Vengono quindi valutate l'intensità e la severità dei sintomi, così come la localizzazione e la misura dei noduli e l'impatto che la patologia ha sull'acuità visiva del paziente.

Un trattamento a carattere conservativo viene preferito nei casi paucisintomatici, instaurando un regime di igiene palpebrale, impacchi caldo-umidi e utilizzo di sostituti lacrimali. Qualora la terapia attuata non dovesse rivelarsi sufficiente o si verificasse contestualmente una ricorrenza di quadri infiammatori della superficie oculare, si può ricorrere ad una terapia topica a base di steroidi, farmaci antiinfiammatori o immunomodulanti.

Le opzioni chirurgiche sono da considerarsi valide nei casi in cui la patologia interferisca con il raggiungimento di un'acuità visiva soddisfacente, in presenza di noduli multipli con marcata alterazione del profilo corneale o nel caso di presentazioni atipiche con noduli in prossimità della zona ottica.

L'opzione chirurgica meno invasiva che garantisce il risparmio del tessuto sano è la nodulectomia con clivaggio del nodulo tramite una lama piatta, eventualmente seguita da completamento con PTK al fine di regolarizzare la superficie e ripristinare una curvatura corneale regolare e omogenea²¹⁻²³.

In altri casi è possibile ricorrere a procedura di cheratectomia superficiale, anch'essa seguita da fotocheratectomia terapeutica. In tutti questi casi è possibile associare alle suddette procedure chirurgiche l'apposizione di una membrana amniotica o l'utilizzo intraoperatorio di mitomicina C^{23,24}. Soltanto nei pochi casi di interessamento degli strati stromali più profondi, si può prendere in considerazione la procedura di cheratoplastica lamellare anteriore e solo in rari casi quella perforante.

Le recidive della SND dopo il trattamento

chirurgico possono presentarsi dopo diversi anni e sono correlate alla persistenza di sottostanti fattori di rischio e le patologie croniche. Indubbiamente un adeguato controllo postoperatorio dell'infiammazione ha un importante ruolo nella riduzione del rischio di recidive della malattia²⁻⁷.

Diagnosi differenziale

Nella diagnosi differenziale bisogna considerare i cheloidi corneali, che appaiono come masse nodulari bianche in qualsiasi settore corneale e seguono traumi oculari o chirurgia.

Un'altra patologia che deve essere considerata è la degenerazione periferica subepiteliale ipertrofica caratterizzata da una fibrosi anulare in prossimità dei vasi limbal anomali, localizzata tipicamente in quadrante supero nasale in assenza di infiammazione. Tale patologia secondo alcuni autori costituisce una variante della SND ma a tutt'oggi in letteratura ci sono i pareri contrastanti^{25,26}.

Conclusioni

La degenerazione nodulare corneale di Salzmann è una malattia corneale degenerativa, spesso misdiagnosticata, di etiopatogenesi non nota. Diagnosi è principalmente clinica con particolare importanza dell'anamnesi.

La malattia si presenta inizialmente con un singolo nodulo asintomatico in media periferia corneale. Con tempo il numero di noduli può aumentare assumendo una tipica distribuzione anulare. Nei casi più severi la SND causa disturbi della superficie oculare e notevole riduzione dell'acuità visiva.

Il trattamento nelle fasi iniziali è conservativo e associato a eliminazione dei fattori di rischio. Nelle forme avanzate con importante riduzione dell'acuità visiva è necessario un approccio chirurgico.

REFERENCES

1. Salzmann, M., 1925. *Über eine Abart der knotchenformigen Hornhautdystrophie*. *Z Augenheilkd* 57, 92–99.
2. Maharana PK et al. Salzmann's nodular degeneration. *Ocular Surf.* 2016;14:20-30
3. Wang K, See CW. Salzmann's nodular degeneration. *Exp Eye Res.* 2021 Jan; 202:108351. doi: 10.1016/j.exer.2020.108351.
4. Gupta PK, Drinkwater OJ, VanDusen KW, Brissette AR, Starr CE. Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation. *J Cataract Refract Surg.* 2018 Sep;44(9):1090-1096. doi: 10.1016/j.jcrs.2018.06.026
5. Farjo AA, Halperin GI, Syed N, Sutphin JE, Wagoner MD. Salzmann's nodular corneal degeneration clinical characteristics and surgical outcomes. *Cornea.* 2006 Jan;25(1):11-5.
6. Graue-Hernández EO, Mannis MJ, Eliasieh K, Greasby TA, Beckett LA, Bradley JC, Schwab IR. Salzmann nodular degeneration. *Cornea.* 2010 Mar;29(3):283-9.
7. Hamada S, Darrad K, McDonnell PJ. Salzmann's nodular corneal degeneration (SNCD): clinical findings, risk factors, prognosis and the role of previous contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye.* 2011 Aug;34(4):173-8.
8. VanderBeek BL, Silverman RH, Starr CE. Bilateral Salzmann-like nodular corneal degeneration after laser in situ keratomileusis imaged with anterior segment optical coherence tomography and high-frequency ultrasound biomicroscopy. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Apr;35(4):785-7.
9. Roszkowska AM, Spinella R, Aragona P. Recurrence of Salzmann nodular degeneration of the cornea in a Crohn's disease patient. *Int Ophthalmol.* 2013 Apr;33(2):185-7. doi: 10.1007/s10792-012-9648-8. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23064989.
10. Lange AP, Bahar I, Sansanayudh W, Kaisermann I, Slomovic AR (2009) Salzmann nodules—a possible new ocular manifestation of Crohn's disease: a case report. *Cornea* 28:85–86
11. Goel R, Bodh SA, Sardana K, Goel A. Dermatopathia Pigmentosa Reticularis with Salzmann's nodular degeneration of cornea: A rare association. *Nepal J Ophthalmol.* 2015 Jan-Jun;7(1):79-81.
12. Kammoun S, Maaloul K, Mkaouer F, Jallouli M, Bahloul Z, Trigui A. A rare association of Salzmann's nodular degeneration of cornea and dermatopathia pigmentosa reticularis. *J Fr Ophtalmol.* 2022 Dec;45(10): e466-e469
13. Young B, Foster A, McKelvie P. Paediatric Salzmann's nodular degeneration in Dandy-Walker syndrome variant. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Jul;46(5):567-569.
14. Martins A, Oliveira MA, Rosa A, Murta J. Salzmann nodular degeneration features in a case of Kabuki make-up syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019 May 30;12(5):e228010.
15. Krassin JG, affeldt JC. Corneal Findings in Kabuki's syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2007;48:5873.
16. Dugauquier A, Schrooyen M, Cordonnier M. Salzmann's nodular degeneration in a patient with Kartagener syndrome. *J Fr Ophtalmol.* 2021 Feb;44(2):e83-e86.
17. Hopping GC, Somani AN, Vaidyanathan U, Liu H, Barnes JR, Ronquillo YC, Hoopes PC, Moshirfar M. Myopic regression and recurrent Salzmann nodule degeneration after laser in situ keratomileusis in Ehlers Danlos Syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 May 4;19:100729.
18. Yang MC, Al-Hashimi S, Rootman DB. Salzmann's nodular degeneration of cornea associated with thyroid eye disease. *Orbit.* 2019 Aug;38(4):325-327.
19. Roszkowska AM, Aragona P, Spinella R, Pisani A, Puzzolo D, Micali A. Morphologic and confocal investigation on Salzmann nodular degeneration of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jul 29;52(8):5910-9. doi: 10.1167/iovs.11-7789. PMID: 21705683.
20. Stone DU, Astley RA, Shaver RP, Chodosh J. Histopathology of Salzmann nodular corneal degeneration. *Cornea.* 2008 Feb;27(2):148-51.
21. Paranjpe V, Galor A, Monsalve P, Dubovy SR, Karp CL. Salzmann nodular degeneration: prevalence, impact, and management strategies. *Clin Ophthalmol.* 2019 Jul 25;13:1305-1314.
22. Roszkowska AM, Colosi P, De Grazia L, Mirabelli E, Romeo G. One year outcome of manual alcohol-assisted removal of Salzmann's nodular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Oct;247(10):1431-4.
23. Das S, Langenbacher A, Pogorelov P, Link B, Seitz B. Long-term outcome of excimer laser phototherapeutic keratectomy for treatment of Salzmann's nodular degeneration. *J Cataract Refract Surg.* 2005 Jul;31(7):1386-91. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.12.037. PMID: 16105611.
24. Rao A, Sridhar U, Gupta AK. Amniotic membrane transplant with superficial keratectomy in superficial corneal degenerations: efficacy in a rural population of north India. *Indian J Ophthalmol.* 2008 Jul-Aug;56(4):297-302.
25. Jarventausta PJ et al. Peripheral hypertrophic subepithelial corneal degeneration – clinical and histopathological features. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:774-782
26. Raber IM, Eagle RC Jr. Peripheral Hypertrophic Subepithelial Corneal Degeneration. *Cornea.* 2022 Feb 1;41(2):183-191.