



Raluca Bievel Radulescu¹, Raimy Christodoulou Shoufani¹, Mario Nubile², Diego Ponzin¹, Stefano Ferrari¹

¹ Fondazione Banca degli Occhi del Veneto ETS, Venezia

² Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Chieti

Una nuova sfida per le Banche degli Occhi: il banking di lenticoli stromali post-SMILE

Abstract: La tecnica SMILE (Small Incision Lenticule Extraction) rappresenta l'ultimo sviluppo nella chirurgia refrattiva, avendo ricevuto l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento della miopia e dell'astigmatismo miopico (Moshirfar et al., 2024). Questa innovativa procedura laser offre un intervento "all-in-one" che, pur condividendo la stessa efficacia, sicurezza e prevedibilità del Laser-Assisted in situ keratomileusis (LASIK), offre benefici aggiuntivi. Tra questi, vi è la riduzione del danno al plesso nervoso sub-basilare e l'eliminazione delle complicazioni legate al flap. (Doane et al., 2018; Moshirfar et al., 2024)

Durante la procedura SMILE, un laser a femtosecondi crea una piccola incisione e modella con precisione un lenticolo all'interno dello stroma. Questo lenticolo stromale intra-corneale, progettato per correggere la visione, viene poi rimosso attraverso l'incisione, offrendo un'alternativa minimamente invasiva alle tradizionali chirurgie refrattive (Reinstein et al., 2014). Attualmente, sono stati eseguiti circa otto milioni di interventi SMILE in tutto il mondo (Zeiss Surpasses 8 Million Eyes Treated with SMILE Worldwide).

Dopo l'intervento di SMILE, il lenticolo estratto viene normalmente scartato. Tuttavia, tali lenticoli potrebbero rappresentare una risorsa preziosa per applicazioni terapeutiche, offrendo una potenziale soluzione alla carenza globale di tessuti corneali donati.

Keywords: SMILE, lenticolo stromale, banca degli occhi, trapianto, cheratoplastica additiva.

Innovazioni nella Cheratoplastica e nella Chirurgia Refrattiva

Inizialmente, le banche degli occhi fornivano principalmente cornee a tutto spessore prelevate da donatori cadaverici per la cheratoplastica perforante, una tecnica chirurgica utilizzata per sostituire l'intera cornea danneggiata. Tuttavia, grazie ai progressi nella ricerca e nell'innovazione medica guidati da chirurghi e scienziati, oggi le banche degli occhi offrono anche cornee non a tutto spessore. Questi tessuti corneali parziali sono utilizzati in tecniche chirurgiche avanzate come la Deep Anterior Lamellar Keratoplasty

(DALK), Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK), Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) e Anterior Lamellar Keratoplasty (ALK). Queste procedure consentono di trattare specifiche patologie corneali in modo più mirato, preservando le parti sane della cornea e migliorando i risultati clinici. L'innovazione degli strumenti chirurgici e l'espansione dei tipi di tessuti oculari disponibili hanno aperto nuove possibilità terapeutiche, offrendo ai pazienti opzioni di trattamento più sicure ed efficaci.

Un nuovo traguardo sarebbe l'utilizzo di tessuti

corneali lamellari per l'inserimento intrastromale nella cheratoplastica additiva. Questa innovativa tecnica chirurgica mira a migliorare ulteriormente i trattamenti disponibili per le patologie corneali, offrendo un'alternativa efficace e meno invasiva rispetto alle procedure tradizionali. La cheratoplastica additiva, sfruttando i tessuti corneali lamellari, potrebbe potenzialmente rivoluzionare il campo della chirurgia oftalmica, fornendo soluzioni personalizzate che preservano e migliorano la struttura naturale dell'occhio. Uno dei vantaggi dei lenticoli stromali è la loro limitata immunogenicità, dovuta alla mancanza di endotelio corneale, responsabile principale del rigetto immunitario post-impianto. In passato, il lenticolo ottenuto come sottoprodotto della procedura veniva scartato, poiché non vi erano pratiche chirurgiche che ne prevedessero l'utilizzo. Attualmente, c'è stato un significativo aumento delle applicazioni cliniche dei lenticoli stromali post-SMILE, con risultati promettenti nella correzione di una vasta gamma di errori refrattivi, tra cui ipermetropia (Ganesh et al., 2014a; L. Sun et al., 2015), presbiopia (Jacob et al., 2017), cheratocono (Ganesh & Brar, 2015; Mastropasqua & Nubile, 2017), perforazione corneale (Pant et al., 2020) e varie altre malattie corneali (Yang et al., 2020). Oltre a queste applicazioni, i lenticoli stromali potrebbero essere utilizzati anche come sistema di somministrazione di farmaci oculari per

una varietà di molecole attive (Mastropasqua et al., 2022). Una futura banca di lenticoli stromali potrebbe capitalizzare il materiale corneale in eccesso per ridurre la carenza di tessuti corneali, migliorando significativamente i risultati nei trapianti corneali.

La tecnica SMILE ha rappresentato un progresso rivoluzionario nella chirurgia refrattiva. Questa procedura, caratterizzata dalla sua precisione e ridotta invasività, è diventata sempre più popolare, offrendo ai pazienti un'alternativa promettente ai metodi tradizionali. Questo successo è principalmente dovuto alla procedura a un solo passo facilitata da un laser a femtosecondi, che crea contemporaneamente il lenticolo refrattivo e il flap. Questa tecnica laser assistita intrastromale senza flap prevede la creazione di un lenticolo tridimensionale all'interno della cornea, successivamente estratto attraverso una piccola incisione (Moshirfar et al., 2024). Abbiamo illustrato il processo nella Figura 1. Con l'aumento del numero di interventi SMILE, questi lenticoli rappresentano una risorsa preziosa che merita uno studio approfondito per un potenziale riutilizzo in applicazioni terapeutiche. Negli ultimi tempi, c'è stato un notevole incremento nell'uso clinico dei lenticoli stromali post-SMILE per la cheratoplastica additiva con la tecnologia a femtolaser. I primi risultati clinici del trapianto di lenticoli refrattivi stromali per condizioni come il cheratocono (Jafarinasab

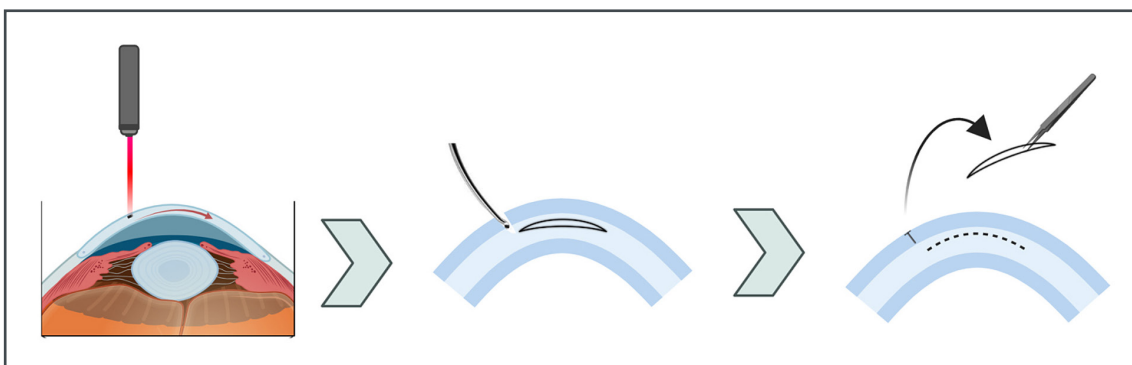


Figura 1 - Schema illustrativo della tecnica SMILE e successivo estratto del lenticolo corneale.

& Hadi, 2021; Mastropasqua & Nubile, 2017b; Vanathi, 2024) l'ipermetropia (Ganesh et al., 2014; Sun et al., 2015) e la presbiopia (Jacob et al., 2017), hanno dimostrato risultati promettenti. Inoltre, questi lenticoli si sono dimostrati versatili, servendo come innesti a tampone dopo l'esposizione della valvola-tubo (Song et al., 2018), sistemi efficaci di somministrazione di farmaci (Mastropasqua et al., 2022) o persino come segmenti anulari intrastromali allogeneici (Jacob et al., 2018)

Il concetto di cheratoplastica additiva risale al 1966, quando José Barraquer ha introdotto un concetto pionieristico nel campo della cheratoplastica: il rimodellamento corneale attraverso l'addizione stromale di tessuto, intervento soprannominato keratophakia (Barraquer, 1966) Questa innovazione ha segnato un punto di svolta nella chirurgia oftalmica, offrendo nuove possibilità per il trattamento delle deformità e delle patologie corneali.

Da quando è stata descritta la tecnica di

Barraquer, diversi chirurghi hanno apportato varie modifiche sia alla forma del lenticolo utilizzato sia alla profondità dell'intrastromal pocket con il femtolaser. Di seguito sono riportate le tecniche descritte nella letteratura (Figura 2):

- La tecnica SLAK (Stromal Lenticule Addition Keratoplasty) prevede l'inserimento di un lenticolo con menisco negativo in un occhio affetto da cheratocono di stadio III e IV per appiattare il cono e aumentare lo spessore corneale. (Mastropasqua et al., 2018)
- La tecnica FILI (Femtosecond Intrastromal Lenticule Implantation) prevede l'inserimento di un lenticolo a forma di donut. Viene utilizzata principalmente in occhi affetti da cheratocono. E' stata anche descritta un'altra applicazione per il trattamento dell'ipermetropia (Brar et al., 2022; Ganesh & Brar, 2015b)
- Tecnica SFII (Small-Incision Femtosecond Laser-Assisted Intracorneal Concave Lenticule Implantation), che include

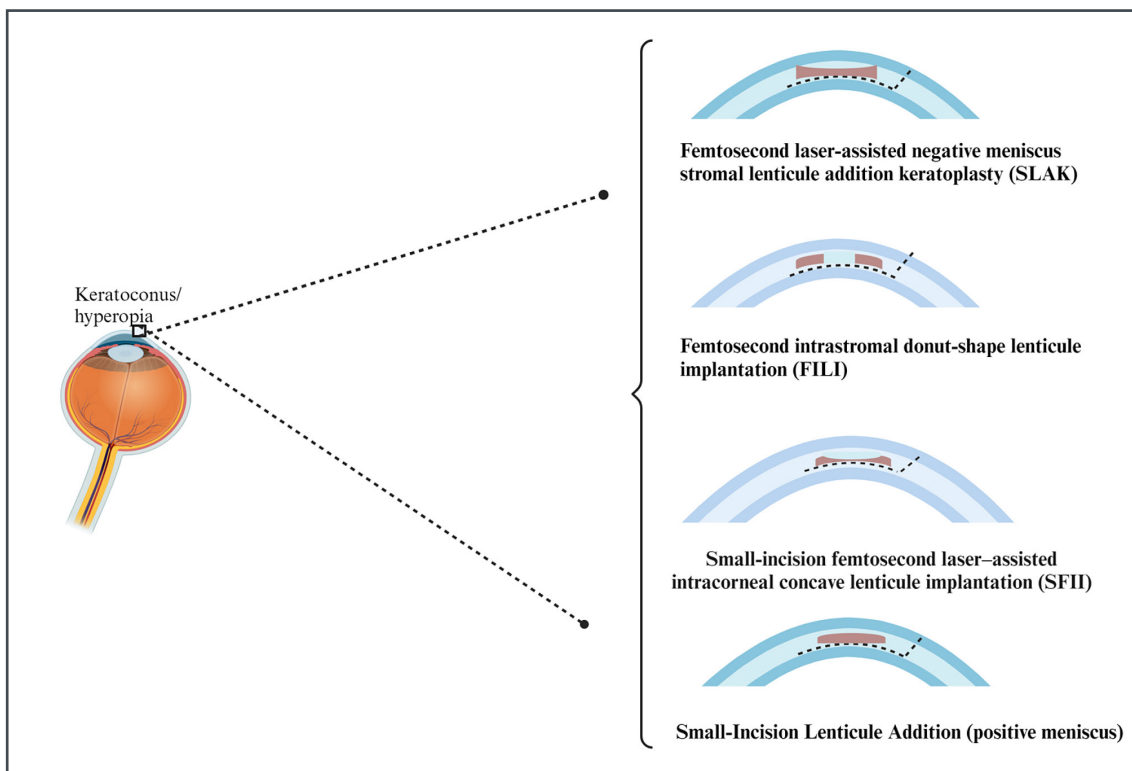


Figura 2 - Diverse tecniche per l'impianto del lenticolo stromale.

l'inserzione di un lenticolo a forma concava per trattare il cheratocono (Jin et al., 2019; Wei et al., 2022)

- Tecnica Small-Incision Lenticule Addition con inserzione di un lenticolo con menisco positivo (Pedrotti et al., 2019a)

Tutte queste tecniche hanno in comune l'inserzione di un lenticolo post-SMILE, lavorato con un laser per creare una certa forma. Inoltre, il pocket viene creato con il femtolaser e il lenticolo viene inserito all'interno dello stroma corneale.

Conservazione dei Lenticoli Stromali post-SMILE

I numerosi vantaggi dei lenticoli stromali post-SMILE hanno aperto nuove prospettive per la loro conservazione in una banca degli occhi (banking). Tuttavia, è necessario rispettare alcune normative prima di procedere. I criteri di esclusione per i donatori di lenticoli stromali includono condizioni come ipertensione oculare, cheratite, cheratocono, distrofie corneali e malattie oculari intrinseche. È fondamentale verificare l'assenza di infezioni attive, tra cui infezioni sistemiche incontrollate (batteriche, virali, fungine e parassitarie), e infezioni specifiche come Citomegalovirus, virus del Nilo occidentale, endocardite o miocardite infettiva, SARS, tubercolosi attiva, meningite, sifilide attiva, malaria, lebbra e borreliosi. Donatori con fattori di rischio per HIV, HBV o HCV, comportamenti sessuali a rischio, uso di droghe per via endovenosa, incarcerazioni recenti, e tatuaggi o piercing recenti con attrezzature non sterili sono esclusi. Inoltre, condizioni neurologiche come la malattia di Creutzfeldt-Jakob, demenza, encefalite attiva, Parkinson, Alzheimer, sclerosi multipla, SLA, sindrome di Guillain-Barré e altri gravi disturbi neurologici, così come malattie

ematopoietiche, vaccinazioni recenti con virus vivi attenuati, neoplasie maligne e condizioni genetiche come la sindrome di Marfan, Noonan e Down, costituiscono criteri di esclusione.

Conservazione a Lungo Termine

Per preservare i lenticoli a lungo termine e fare banking, possono essere utilizzate diverse tecniche, tra cui:

- Criopreservazione
- Decellularizzazione

Criopreservazione

La criopreservazione è un metodo sicuro e testato che previene la trasmissione di agenti patogeni (Ganesh et al., 2014b; Pegg, 2007). Questo metodo richiede l'uso di agenti crioprotettivi, come il dimetilsolfossido (DMSO), per prevenire cambiamenti strutturali e funzionali nei lenticoli stromali. Diversi studi hanno convalidato l'uso del DMSO, da solo o in combinazione con Fetal Bovine Serum (FBS), dimostrando che mantiene l'architettura fibrillare, la chiarezza e la sfericità dei lenticoli stromali (Ganesh et al., 2014b; Mohamed-Noriega et al., 2011; Pegg, 2007).

Numerosi studi riportano che la criopreservazione mantiene la maggior parte delle attività metaboliche e la vitalità cellulare nei lenticoli stromali, nonostante si osservi un aumento delle cellule apoptotiche (Ganesh et al., 2014). Riau e colleghi hanno studiato gli esiti del reimpianto di lenticoli refrattivi criopreservati dopo otto settimane, riportando l'assenza di miofibroblasti o espressione anomala di collagene di tipo I nella cornea (Riau et al., 2020; Y. Sun et al., 2016). Inoltre, hanno osservato una riduzione significativa dell'espressione di fibronectina e tenascina nelle otto settimane successive, suggerendo l'utilità della criopreservazione.

Altri studi hanno riportato che la cheratofachia stromale, utilizzando lenticoli crioconservati,

porta a una chiarezza stromale compromessa a causa dei danni all'architettura lamellare stromale e dello sviluppo di cicatrici all'interfaccia e edema, oltre all'assenza di una corretta innervazione e ripopolazione dei cheratociti (Bandeira et al., 2019)

In generale, la criopreservazione è una procedura sicura per la conservazione a lungo termine dei lenticoli stromali, preservando la maggior parte delle caratteristiche biologiche delle cellule, anche se può compromettere la trasparenza del tessuto e la sua integrità strutturale.

Decellularizzazione

Un altro metodo di conservazione dei lenticoli stromali è la decellularizzazione, che consiste nella rimozione delle componenti cellulari dal tessuto attraverso processi chimici o fisici (Hashimoto et al., 2010). Questa tecnica fornisce scaffold acellulari con bassa immunogenicità, riducendo il rischio di rigetto immunitario dell'ospite e consentendo l'uso di trapianti allogenici (Li et al., 2017). Gli scaffold generati a partire da Extracellular Matrix (ECM) decellularizzata possiedono una composizione ben conservata di glicosaminoglicani e proteine strutturali, tra cui fibronectina e collagene, che imitano il normale microambiente stromale e le sue proprietà biomeccaniche (Riau et al., 2020). Tuttavia, Yu et al. hanno mostrato che i lenticoli

decellularizzati trattati con 2% di Triton X-100 e 1% di sodio dodecil solfato (SDS) portano a una riduzione della trasmittanza e dei livelli di glicosaminoglicani, con un maggiore spazio tra le fibrille di collagene (Yu et al., 2022). Allo stesso modo, Shang e colleghi hanno riportato che i lenticoli stromali post-SMILE decellularizzati utilizzando un trattamento con 0,1% di SDS generano fibre di collagene disorganizzate e una minore trasmittanza (Shang et al., 2021). Questi dati supportano l'idea che la decellularizzazione possa migliorare l'immunogenicità, nonostante un aumento della rigidità del tessuto che può compromettere le proprietà biomeccaniche del lenticolo.

APPLICAZIONI CLINICHE DEI LENTICOLI STROMALI CORNEALI

1) Cheratocono

Una delle principali ectasie corneali è il cheratocono, una patologia che comporta l'assottigliamento della cornea (Fig. 3). Solitamente è bilaterale e asimmetrico, implicando un astigmatismo irregolare. La prevalenza globale è di 1,38 per 1000 persone.

Per questa patologia esistono diverse opzioni terapeutiche, come occhiali, lenti a contatto (Fig. 4), cross-linking per stabilizzare la progressione della malattia, anelli intracorneali per appiattare



Figura 3 - Paziente affetto da cheratocono, immagine dall'archivio Fondazione Banca degli Occhi del Veneto.

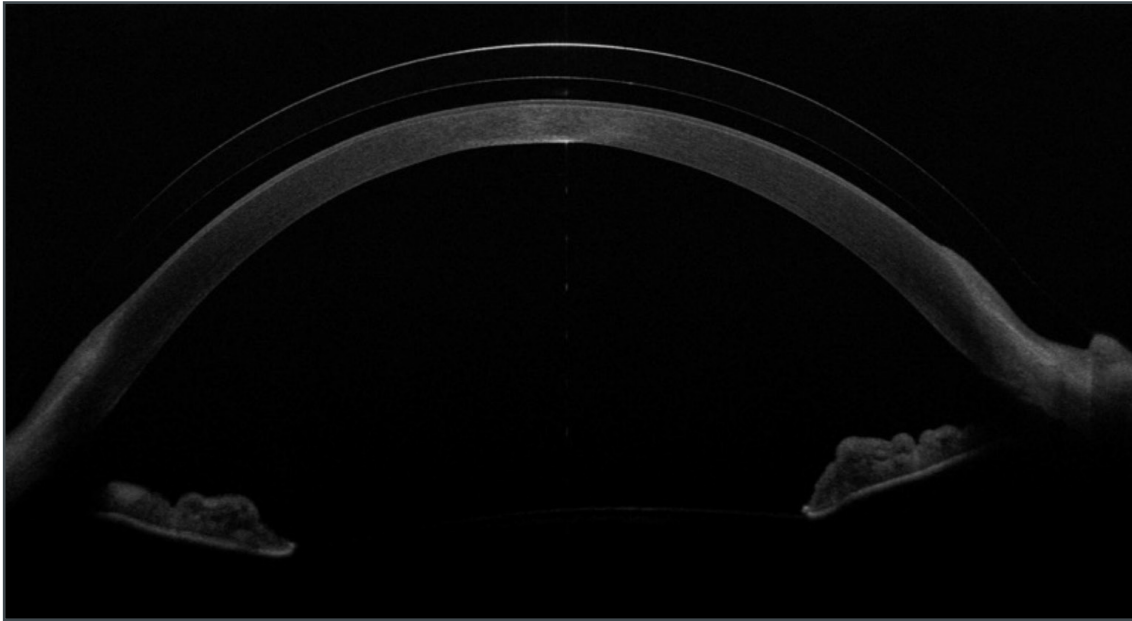


Figura 4 - Cheratocono con LaC minisclerale (Anterior segment OCT), immagine dall'archivio Fondazione Banca degli Occhi del Veneto, cortesia del dott. Nicolò Decastello.

la cornea, e procedure invasive nei casi gravi di cheratocono come il trapianto penetrante e la cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK). Le ultime scoperte tecnologiche comprendono tecniche innovative come il trapianto dello strato di Bowman, la cheratofachia stromale e la rigenerazione stromale (Bui et al., 2023). Ganesh et al. hanno utilizzato per la prima volta un lenticolo corneale crioconservato per il trattamento del cheratocono, usando un lenticolo a forma di ciambella. La tecnica ha incluso anche il protocollo di cross-linking per la stabilità. Il diametro del lenticolo era compreso tra 7-8 mm e veniva inserito a una profondità di 100 micron, ottenendo una riduzione delle aberrazioni di alto ordine e del coma dopo 6 mesi di follow-up (Ganesh et al., 2014b). Anche Jadidi et al. hanno creato un lenticolo personalizzato per diversi tipi di cheratocono: una forma circolare per il cheratocono centrale, una forma a mezzaluna per il cheratocono inferiore e una forma rotonda per il cheratocono a farfalla asimmetrico (Jadidi & Mosavi, 2018). In Italia, il pioniere di questa tecnica è il Prof. Mastropasqua che nel

2018 ha utilizzato un lenticolo a forma negativa per la cheratoplastica additiva (Mastropasqua et al., 2018). Hanno studiato sia l'acuità visiva, migliorata a 6 mesi, sia la microscopia confocale, che a 12 mesi di follow-up ha dimostrato una riduzione dell'infiammazione e similitudini a livello dell'interfaccia rispetto ad altre procedure refrattive con femtolaser.

Doroodgar e colleghi hanno impiantato con successo lenticoli stromali corneali personalizzati, utilizzando una forma semplice a collana o collana con anello basata sullo spessore corneale e la configurazione topografica degli occhi cheratoconici impiantati. Lo spessore corneale è aumentato di $100,4 \mu\text{m}$ nel punto più sottile. Non sono state osservate caratteristiche infiammatorie dovute ai lenticoli freschi impiantati, e l'acuità visiva corretta (CDVA) è migliorata da 0,70 a 0,49 logMAR ($P = .001$). Inoltre, la cheratometria è diminuita da $54,68 \pm 2,77$ a $51,95 \pm 2,21$ diottrie ($P = .006$) (Doroodgar et al., 2020). Una tecnica alternativa impiegata per il trattamento del cheratocono avanzato nei pazienti intolleranti alle lenti a contatto è la cheratoplastica

additiva con lenticolo stromale a menisco positivo (MS-SLAK). In questa procedura, una lamella a menisco positivo, più spessa al centro rispetto alla periferia, viene impiantata in una tasca intrastromale creata a 100 μm sopra l'endotelio. Il raggio del lenticolo è determinato dalla distanza massima tra l'apice del cheratocorno e la sua periferia, coprendo l'intera area ectasica e mantenendosi entro 2 mm dal limbus. Oltre all'aumento previsto dello spessore corneale post MS-SLAK, è stata osservata una significativa regolarizzazione della superficie corneale anteriore. La procedura ha mostrato miglioramenti rilevanti negli indici di simmetria topografica, con una riduzione delle aberrazioni di coma e delle aberrazioni di ordine superiore. Questi risultati evidenziano l'efficacia della MS-SLAK nel promuovere la simmetria corneale e nel ripristinare la tolleranza all'uso delle lenti a contatto (Pedrotti et al., 2019b).

2) Ipermetropia

L'ipermetropia è una condizione refrattiva comune sia nei bambini che negli adulti, caratterizzata

dalla tendenza dell'occhio a focalizzare i raggi di luce paralleli provenienti dall'infinito dietro la retina neurosensoriale, specialmente quando l'accomodazione è a riposo, dopo la rifrazione attraverso i mezzi oculari (Majumdar & Tripathy, 2024) (Fig. 5). Contrariamente agli eccellenti risultati clinici osservati in termini di stabilità, prevedibilità, sicurezza ed efficacia nella correzione della miopia, i risultati per la correzione dell'ipermetropia sono stati relativamente meno soddisfacenti in termini di stabilità, con un alto tasso di regressione post-LASIK (Mimouni et al., 2016; Wang & Ma, 2019). L'utilizzo della cheratofachia stromale assistita da laser a femtosecondi, tramite l'impianto di un lenticolo a forma convessa ottenuto dalla chirurgia SMILE, originariamente progettato per la correzione della miopia, rappresenta una promettente via per il trattamento dell'ipermetropia. L'efficacia di questo approccio è stata dimostrata sia negli esseri umani che nei primati. (Liu et al., 2015)

Il primo impianto pionieristico di un lenticolo nell'uomo è stato inizialmente riportato da Pradhan et al. (Pradhan et al., 2013). In questa

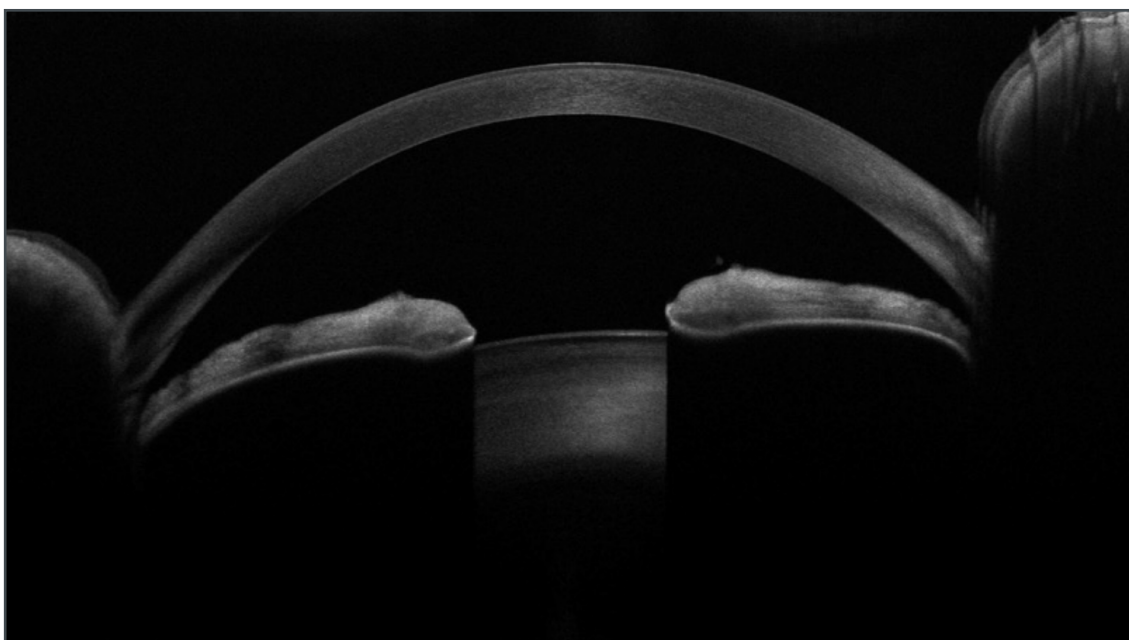


Figura 5 - Scheimpflug tomography di un paziente ipermetrope, immagine dall'archivio Fondazione Banca degli Occhi del Veneto.

procedura, un lenticolo allogenico ottenuto tramite SMILE da un donatore miopico è stato impiantato con successo per la correzione di una grave ipermetropia in una giovane donna afachica. L'impianto di un lenticolo a forma convessa, prelevato da una procedura SMILE per miopia, all'interno di una tasca stromale consente teoricamente di rimodellare la curvatura anteriore della cornea rendendola più ripida. Ganesh et al. hanno esplorato la fattibilità di correggere l'ipermetropia utilizzando lenticoli crioconservati raccolti dopo ReLEx SMILE (Ganesh et al., 2014b). I lenticoli, conservati in azoto liquido per una media di 96 giorni, sono stati successivamente impiantati in 9 pazienti con ipermetropia. Per questa procedura è stata utilizzata l'impianto lenticolare intrastromale assistito da laser a femtosecondi (FILI). Tutti gli occhi hanno mostrato un aumento della curvatura centrale della cornea. È importante notare che le aberrazioni di ordine superiore non hanno subito un aumento significativo post-operatorio. Questi risultati suggeriscono l'efficacia potenziale dell'uso di lenticoli crioconservati per la correzione dell'ipermetropia tramite FILI, con il mantenimento della struttura corneale e un impatto minimo sulle aberrazioni di ordine superiore. Un precedente lavoro del Tissue Engineering and Stem Cell Group presso il Singapore Eye Research Institute aveva già dimostrato la vitalità dei lenticoli corneali estratti post-ReLEx SMILE, mostrando strutture di collagene ben conservate e ben allineate un mese dopo la crioconservazione (Mohamed-Noriega et al., 2011b) Zhang et al. (2021) hanno condotto il primo studio sugli esiti in pazienti con ipermetropia astigmatica trattati con SMILE combinato con l'inserimento di un lenticolo intrastromale. In questo studio, è stata eseguita una procedura SMILE con una miopia di -0,50D e astigmatismo nell'occhio con ipermetropia astigmatica.

Contemporaneamente, ai pazienti con un errore refrattivo miopico corrispondente al valore assoluto dell'ipermetropia residua è stata programmata una procedura SMILE di routine. Lo studio ha dimostrato che l'acuità visiva da vicino non corretta è migliorata significativamente da 0,49 a 0,08, e l'equivalente sferico è migliorato da +7,42D a -0,75D un anno dopo l'intervento rispetto ai valori preoperatori. Questi risultati indicano che la SMILE con l'inserimento di un lenticolo allogenico è stata efficace nel migliorare i risultati visivi per i pazienti con ipermetropia astigmatica (Zhang & Zhou, 2021).

3) Presbiopia

La presbiopia è una condizione tipica legata all'età, caratterizzata dalla progressiva riduzione della capacità di messa a fuoco dell'occhio. Questo porta a una situazione in cui, anche con una correzione per la visione a distanza, il punto di fuoco diventa insufficiente per una visione chiara a distanze ravvicinate, compromettendo la capacità di un individuo di soddisfare le proprie esigenze visive (Wolffsohn et al., 2023). La presbiopia, che si manifesta tipicamente dopo i 40 anni, è diventata una preoccupazione sanitaria globale con l'invecchiamento della popolazione. Gli approcci attuali per affrontare la presbiopia comprendono varie strategie come lenti per occhiali (inclusi monovisione, bifocali, trifocali o lenti a progressione), lenti a contatto (inclusi monovisione, multifocali o monovisione modificata), interventi chirurgici (lenti intraoculari, inlay corneali o chirurgia refrattiva laser) e trattamenti farmacologici (Wolffsohn & Davies, 2019). È stato riportato che i lenticoli ottenuti dalla chirurgia SMILE potrebbero essere utilizzati per il trattamento della presbiopia. Una tecnica innovativa, denominata PrEsbyopic Allogenic Refractive Lenticule (PEARL) inlay, prevede l'uso di un inlay corneale allogenico creato da un

lenticolo SMILE. In questo approccio, un lenticolo post-SMILE di spessore specifico (media: 61,5 μm) viene trephinato al centro con un diametro di 1 mm e impiantato nella cornea sotto un flap creato con laser a femtosecondi a una profondità di 120 μm . Dopo la procedura, l'acuità visiva da vicino non corretta a 33 cm nell'occhio operato è migliorata da J8 a J2. Questo viene eseguito nell'occhio non dominante dei pazienti presbinti. Lo studio preliminare ha mostrato la sicurezza e l'efficacia dell'inlay corneale PEARL per la correzione della presbiopia. (Wolffsohn & Davies, 2019).

4) Perforazione Corneale

Le ulcere e le perforazioni corneali sono frequentemente responsabili di una sostanziale riduzione dell'acuità visiva e, in alcuni casi, possono portare alla perdita della vista. Questa condizione rappresenta un'emergenza oculare potenzialmente minacciosa per la vista (Janson, 2013). (Fig.6) Le origini di questi problemi possono essere infettive, traumatiche o autoimmuni e, in alcuni casi, la causa esatta della disintegrazione del tessuto corneale rimane sconosciuta. La progressione inizia tipicamente con un difetto parziale dello spessore dell'epitelio corneale, avanzando verso l'invasione stromale e, infine, risultando in una perforazione a tutto spessore. È necessario un intervento urgente per coprire il

difetto, ripristinare l'integrità del bulbo oculare e prevenire l'infezione dei tessuti intraoculari (Jhanji et al., 2011). Gli approcci terapeutici attuali per le ulcere e le perforazioni corneali comprendono vari trattamenti temporanei, come il trapianto di membrana amniotica, colla tissutale, lembi congiuntivali o trapianto corneale (Chan et al., 2011; Khalifa et al., 2010; Ti et al., 2007) L'applicazione di lenticoli stromali estratti tramite la chirurgia SMILE con laser a femtosecondi è stata investigata come adiuvante chirurgico per sigillare le perforazioni corneali. Lenticoli con uno spessore centrale di 100 μm o più sono stati fissati sui siti di perforazione corneale utilizzando punti di sutura interrotti in nylon 10-0 insieme a uno strato sovrastante di membrana amniotica. Durante il periodo di follow-up di un anno, non sono stati osservati segni di riperforazione o infezioni in nessun paziente. Inoltre, tre dei sette pazienti hanno riscontrato un miglioramento dell'acuità visiva corretta (Abd Elaziz et al., 2017). Un altro studio ha confermato che i lenticoli corneali possono servire come un'alternativa chirurgica sicura ed efficace per la chiusura delle perforazioni corneali. Questo approccio presenta una potenziale applicazione clinica come misura temporanea relativamente semplice e conveniente per migliorare la condizione della cornea, aprendo la strada a interventi definitivi successivi. In questo studio, è

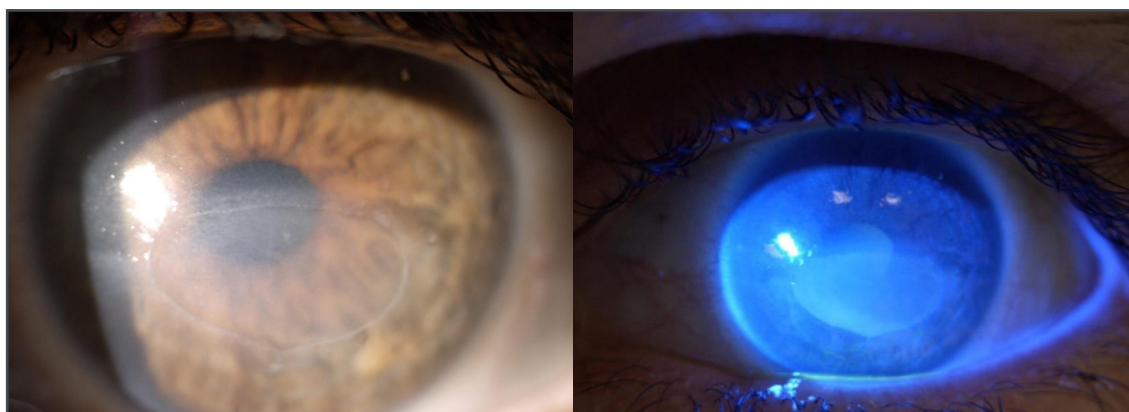


Figura 6 - Paziente con perforazione corneale, immagine dall'archivio Fondazione Banca degli Occhi del Veneto.

stata applicata la stessa tecnica, con lenticoli corneali fissati sui siti di perforazione corneale utilizzando punti di sutura interrotti in nylon 10-0 (Wu et al., 2015). I lenticoli stromali corneali ottenuti tramite estrazione del lenticolo con laser a femtosecondi hanno dimostrato di essere applicabili nel trattamento di perforazioni corneali di dimensioni superiori a 3 mm. Questi lenticoli, conservati in glicerolo a -80°C, presentano un diametro compreso tra 6,0 e 6,5 mm e uno spessore centrale di 300 a 400 µm. Utilizzati come terapia di emergenza, il loro impiego sottolinea l'importanza di avere lenticoli prontamente disponibili in paesi che affrontano una carenza di donatori di cornee. Questo approccio non solo risponde all'esigenza immediata di trattamento, ma evidenzia anche la praticità di utilizzare lenticoli come risorsa preziosa in regioni con accesso limitato a innesti corneali.

Uno studio clinico condotto su 22 pazienti con ulcere e perforazioni corneali ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia della cheratoplastica tettonica con lenticolo intrastromale assistito da laser a femtosecondi (TEKIL). Dopo la procedura TEKIL, è stata raggiunta una completa integrità globale in tutti i casi. È importante sottolineare che non sono stati rilevati casi di rigetto immunitario o perforazione, evidenziando gli esiti positivi e i potenziali benefici della TEKIL come approccio terapeutico valido per le ulcerazioni e le perforazioni corneali (Jiang et al., 2016).

La cheratoplastica tettonica impiegando SMILE si è dimostrata una opzione praticabile anche nella popolazione pediatrica con blefarocongiuntivite. In entrambi i casi, il materiale viscoelastico è stato introdotto nella camera anteriore dal sito opposto alla perforazione per mantenere la profondità della camera anteriore. La procedura ha portato alla guarigione della perforazione corneale, al mantenimento dell'integrità del bulbo oculare e a risultati visivi favorevoli.

Durante i successivi esami di controllo, non sono stati rilevati segni di fusione dell'innesto, rigetto dell'innesto, neovascolarizzazione corneale o infezione nei pazienti (Pant et al., 2019). In uno studio ex-vivo, è stata testata la sicurezza e l'efficacia dei lenticoli stromali ottenuti da SMILE rispetto al trapianto di membrana amniotica per il trattamento delle ulcere corneali perforate. Lo studio ha incluso 40 occhi con perforazioni corneali di media grandezza. Una guarigione adeguata delle perforazioni corneali è stata osservata nel giro di poche settimane senza complicazioni significative. Il lenticolo stromale ottenuto dalla chirurgia SMILE ha dimostrato di essere più sicuro e con una guarigione più rapida rispetto a un innesto di membrana amniotica potenziato con plasma ricco di piastrine (Tawfeek et al., 2023).

Conclusioni

Le evidenze raccolte finora indicano che la tecnica SMILE ha notevolmente migliorato la gestione di molteplici patologie corneali e mostra un grande potenziale per il progresso della chirurgia refrattiva. La sua bassa invasività e l'elevata precisione la rendono una valida alternativa alle terapie cliniche convenzionali, che spesso comportano rischi significativi e effetti collaterali per i pazienti.

In questo contesto, l'utilizzo dei lenticoli stromali post-SMILE potrebbe aprire nuove possibilità terapeutiche, rispondendo alla crescente necessità di tessuti corneali. Tuttavia, per affrontare efficacemente questa esigenza medica, è cruciale migliorare il sistema attuale di banca dei tessuti corneali. Ciò richiede lo sviluppo di un flusso di lavoro standardizzato che vada dalla donazione dei lenticoli alla loro distribuzione, garantendo così un riutilizzo e un riciclo più efficienti di questi preziosi tessuti.

Inoltre, la ricerca di metodi di conservazione

innovativi e più efficaci è essenziale per preservare le caratteristiche biomeccaniche e l'attività biologica dei lenticoli stromali post-SMILE. La corretta conservazione di questi lenticoli rappresenta una delle principali sfide per l'adozione su larga scala di queste tecniche in ambito clinico.

In sintesi, il futuro della SMILE e delle tecniche correlate dipenderà in larga misura dalla nostra capacità di ottimizzare la gestione e la conservazione dei lenticoli, aprendo la strada a nuove soluzioni terapeutiche che potrebbero rivoluzionare la cura delle malattie corneali.

REFERENCES

1. Abd Elaziz, M. S., Zaky, A. G., & El Saebay Sarhan, A. R. (2017). Stromal lenticule transplantation for management of corneal perforations; one year results. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255(6), 1179–1184. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3645-6>
2. Bandeira, F., Yam, G. H.-F., Liu, Y.-C., Devarajan, K., & Mehta, J. S. (2019). Three-Dimensional Neurite Characterization of Small Incision Lenticule Extraction Derived Lenticules. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 60(13), 4408. <https://doi.org/10.1167/iovs.19-27566>
3. Barraquer, J. I. (1966). Modification of refraction by means of intracorneal inclusions. *International Ophthalmology Clinics*, 6(1), 53–78.
4. Brar, S., Ganesh, S., Sriganesh, S. S., & Bhavsar, H. (2022). Femtosecond Intrastromal Lenticule Implantation (FILI) for Management of Moderate to High Hyperopia: 5-Year Outcomes. *Journal of Refractive Surgery*, 38(6), 348–354. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20220503-01>
5. Bui, A. D., Truong, A., Pasricha, N., & Indaram, M. (2023). Keratoconus Diagnosis and Treatment: Recent Advances and Future Directions. *Clinical Ophthalmology*, Volume 17, 2705–2718. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S392665>
6. Chan, E., Shah, A. N., & O'Brart, D. P. S. (2011). "Swiss Roll" Amniotic Membrane Technique for the Management of Corneal Perforations. *Cornea*, 30(7), 838–841. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31820ce80f>
7. Doane, J. F., Cauble, J. E., Rickstrew, J. J., & Tuckfield, J. Q. (2018). Small Incision Lenticule Extraction SMILE - The Future of Refractive Surgery is Here. *Missouri Medicine*, 115(1), 82–84.
8. Doroodgar, F., Jabbarvand, M., Niazi, S., Karimian, F., Niazi, F., Sanginabadi, A., Ghoreishi, M., Alinia, C., Hashemi, H., & Alió, J. L. (2020). Customized Stromal Lenticule Implantation for Keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, 36(12), 786–794. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20201005-01>
9. Ganesh, S., & Brar, S. (2015a). Femtosecond Intrastromal Lenticular Implantation Combined With Accelerated Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus—Initial Clinical Result in 6 Eyes. *Cornea*, 34(10), 1331–1339. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000539>
10. Ganesh, S., & Brar, S. (2015b). Femtosecond Intrastromal Lenticular Implantation Combined With Accelerated Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus—Initial Clinical Result in 6 Eyes. *Cornea*, 34(10), 1331–1339. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000539>
11. Ganesh, S., Brar, S., & Rao, P. A. (2014a). Cryopreservation of extracted corneal lenticules after small incision lenticule extraction for potential use in human subjects. *Cornea*, 33(12), 1355–1362. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000276>
12. Ganesh, S., Brar, S., & Rao, P. A. (2014b). Cryopreservation of Extracted Corneal Lenticules after Small Incision Lenticule Extraction for Potential Use in Human Subjects. *Cornea*, 33(12), 1355–1362. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000276>
13. Ganesh, S., Brar, S., & Rao, P. A. (2014c). Cryopreservation of Extracted Corneal Lenticules after Small Incision Lenticule Extraction for Potential Use in Human Subjects. *Cornea*, 33(12), 1355–1362. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000276>
14. Hashimoto, Y., Funamoto, S., Sasaki, S., Honda, T., Hattori, S., Nam, K., Kimura, T., Mochizuki, M., Fujisato, T., Kobayashi, H., & Kishida, A. (2010). Preparation and characterization of decellularized cornea using high-hydrostatic pressurization for corneal tissue engineering. *Biomaterials*, 31(14), 3941–3948. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.122>
15. Jacob, S., Kumar, D. A., Agarwal, A., Agarwal, A., Aravind, R., & Sajjimol, A. I. (2017). Preliminary Evidence of Successful Near Vision Enhancement With a New Technique: PrEsbyopic Allogenic Refractive Lenticule (PEARL) Corneal Inlay Using a SMILE Lenticule. *Journal of Refractive Surgery (Thorofare, N.J. : 1995)*, 33(4), 224–229. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20170111-03>
16. Jacob, S., Patel, S. R., Agarwal, A., Ramalingam, A., Sajjimol, A. I., & Raj, J. M. (2018). Corneal Allogenic Intrastromal Ring Segments (CAIRS) Combined With Corneal Cross-linking for Keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, 34(5), 296–303. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20180223-01>

17. Jadidi, K., & Mosavi, S. A. (2018). Keratoconus treatment using femtosecond-assisted intrastromal corneal graft (FAISCG) surgery: a case series. *International Medical Case Reports Journal*, Volume 11, 9–15. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S152884>
18. Jafarinasab, M., & Hadi, Y. (2021). Femtosecond laser-assisted peripheral additive stromal keratoplasty for treatment of primary corneal ectasia: Preliminary outcomes. *Indian Journal of Ophthalmology*, 69(10), 2663. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_3206_20
19. Janson, B. (2013). Corneal Ulcers. In *Encyclopedia of Ophthalmology* (pp. 1–1). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-35951-4_722-1
20. Jhanji, V., Young, A. L., Mehta, J. S., Sharma, N., Agarwal, T., & Vajpayee, R. B. (2011). Management of Corneal Perforation. *Survey of Ophthalmology*, 56(6), 522–538. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2011.06.003>
21. Jiang, Y., Li, Y., Liu, X.-W., & Xu, J. (2016). A Novel Tectonic Keratoplasty with Femtosecond Laser Intrastromal Lenticule for Corneal Ulcer and Perforation. *Chinese Medical Journal*, 129(15), 1817–1821. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.186639>
22. Jin, H., He, M., Liu, H., Zhong, X., Wu, J., Liu, L., Ding, H., Zhang, C., & Zhong, X. (2019). Small-Incision Femtosecond Laser-Assisted Intracorneal Concave Lenticule Implantation in Patients With Keratoconus. *Cornea*, 38(4), 446–453. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001877>
23. Khalifa, Y. M., Bailony, M. R., Bloomer, M. M., Killingsworth, D., & Jeng, B. H. (2010). Management of Nontraumatic Corneal Perforation With Tectonic Drape Patch and Cyanoacrylate Glue. *Cornea*, 29(10), 1173–1175. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181d5d996>
24. Li, Q., Wang, H., Dai, Z., Cao, Y., & Jin, C. (2017). Preparation and Biomechanical Properties of an Acellular Porcine Corneal Stroma. *Cornea*, 36(11), 1343–1351. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001319>
25. Liu, R., Zhao, J., Xu, Y., Li, M., Niu, L., Liu, H., Sun, L., Chu, R., & Zhou, X. (2015). Femtosecond Laser-Assisted Corneal Small Incision Allogenic Intrastromal Lenticule Implantation in Monkeys: A Pilot Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(6), 3715. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15296>
26. Majumdar, S., & Tripathy, K. (2024). Hyperopia.
27. Mastropasqua, L., & Nubile, M. (2017a). Corneal thickening and central flattening induced by femtosecond laser hyperopic-shaped intrastromal lenticule implantation. *International Ophthalmology*, 37(4), 893–904. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0349-6>
28. Mastropasqua, L., & Nubile, M. (2017b). Corneal thickening and central flattening induced by femtosecond laser hyperopic-shaped intrastromal lenticule implantation. *International Ophthalmology*, 37(4), 893–904. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0349-6>
29. Mastropasqua, L., Nubile, M., Acerra, G., Detta, N., Pelusi, L., Lanzini, M., Mattioli, S., Santalucia, M., Pietrangelo, L., Allegretti, M., Dua, H. S., Mehta, J. S., Pandolfi, A., & Mandatori, D. (2022). Bioengineered Human Stromal Lenticule for Recombinant Human Nerve Growth Factor Release: A Potential Biocompatible Ocular Drug Delivery System. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.887414>
30. Mastropasqua, L., Nubile, M., Salgari, N., & Mastropasqua, R. (2018). Femtosecond Laser-Assisted Stromal Lenticule Addition Keratoplasty for the Treatment of Advanced Keratoconus: A Preliminary Study. *Journal of Refractive Surgery*, 34(1), 36–44. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20171004-04>
31. Mimouni, M., Vainer, I., Shapira, Y., Levartovsky, S., Sela, T., Munzer, G., & Kaiserman, I. (2016). Factors Predicting the Need for Retreatment After Laser Refractive Surgery. *Cornea*, 35(5), 607–612. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000795>
32. Mohamed-Noriega, K., Toh, K.-P., Poh, R., Balehosur, D., Riau, A., Htoon, H. M., Peh, G. S. L., Chaurasia, S. S., Tan, D. T., & Mehta, J. S. (2011a). Cornea lenticule viability and structural integrity after refractive lenticule extraction (ReLEx) and cryopreservation. *Molecular Vision*, 17, 3437–3449.
33. Mohamed-Noriega, K., Toh, K.-P., Poh, R., Balehosur, D., Riau, A., Htoon, H. M., Peh, G. S. L., Chaurasia, S. S., Tan, D. T., & Mehta, J. S. (2011b). Cornea lenticule viability and structural integrity after refractive lenticule extraction (ReLEx) and cryopreservation. *Molecular Vision*, 17, 3437–3449.
34. Moshirfar, M., Somani, S. N., & Patel, B. C. (2024). Small Incision Lenticule Extraction.
35. Pant, O. P., Hao, J.-L., Zhou, D.-D., Pant, M., & Lu, C.-W. (2020). Tectonic keratoplasty using small incision lenticule extraction-extracted intrastromal lenticule for corneal lesions. *The Journal of International Medical Research*, 48(1), 300060519897668. <https://doi.org/10.1177/0300060519897668>
36. Pant, O. P., Hao, J., Zhou, D., & Lu, C. (2019). Tectonic keratoplasty using femtosecond laser lenticule in pediatric patients with corneal perforation secondary to blepharokeratoconjunctivitis: a case report and literature review. *Journal of International Medical Research*, 47(5), 2312–2320. <https://doi.org/10.1177/0300060519841163>

37. Pedrotti, E., Cozzini, T., Fasolo, A., Bonacci, E., Bonetto, J., Merz, T., Talli, P., & Marchini, G. (2019a). Small-incision lenticule addition in ex vivo model of ectatic human corneas. *International Ophthalmology*, 39(11), 2575–2581. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01106-8>
38. Pedrotti, E., Cozzini, T., Fasolo, A., Bonacci, E., Bonetto, J., Merz, T., Talli, P., & Marchini, G. (2019b). Small-incision lenticule addition in ex vivo model of ectatic human corneas. *International Ophthalmology*, 39(11), 2575–2581. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01106-8>
39. Pegg, D. E. (2007). *Principles of Cryopreservation* (pp. 39–57). https://doi.org/10.1007/978-1-59745-362-2_3
40. Pradhan, K. R., Reinstein, D. Z., Carp, G. I., Archer, T. J., Gobbe, M., & Gurung, R. (2013). Femtosecond Laser-Assisted Keyhole Endokeratophakia: Correction of Hyperopia by Implantation of an Allogeneic Lenticule Obtained by SMILE From a Myopic Donor. *Journal of Refractive Surgery*, 29(11), 777–782. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20131021-07>
41. Reinstein, D. Z., Archer, T. J., & Gobbe, M. (2014). Small incision lenticule extraction (SMILE) history, fundamentals of a new refractive surgery technique and clinical outcomes. *Eye and Vision (London, England)*, 1, 3. <https://doi.org/10.1186/s40662-014-0003-1>
42. Riau, A. K., Liu, Y.-C., Yam, G. H. F., & Mehta, J. S. (2020). Stromal keratophakia: Corneal inlay implantation. *Progress in Retinal and Eye Research*, 75, 100780. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.100780>
43. Shang, Y., Li, Y., Wang, Z., Sun, X., & Zhang, F. (2021). Risk Evaluation of Human Corneal Stromal Lenticules From SMILE for Reuse. *Journal of Refractive Surgery*, 37(1), 32–40. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20201030-03>
44. Song, Y. J., Kim, S., & Yoon, G. J. (2018). Case series: Use of stromal lenticule as patch graft. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 12, 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2018.09.009>
45. Sun, L., Yao, P., Li, M., Shen, Y., Zhao, J., & Zhou, X. (2015). The Safety and Predictability of Implanting Autologous Lenticule Obtained by SMILE for Hyperopia. *Journal of Refractive Surgery (Thorofare, N.J. : 1995)*, 31(6), 374–379. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20150521-03>
46. Sun, Y., Zhang, T., Zhou, Y., Liu, M., Zhou, Y., Yang, X., Weng, S., To, C., & Liu, Q. (2016). Reversible Femtosecond Laser-Assisted Endokeratophakia Using Cryopreserved Allogeneic Corneal Lenticule. *Journal of Refractive Surgery*, 32(8), 569–576. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20160523-02>
47. Tawfeek, M. M. M., Ahmed, H. M. A. H., Bor'i, A., & Rady, A. M. N. A. (2023). SMILE lenticule versus amniotic membrane graft (AMG) augmented with platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of perforated corneal ulcer. *International Ophthalmology*, 43(7), 2341–2348. <https://doi.org/10.1007/s10792-023-02631-3>
48. Ti, S.-E., Scott, J. A., Janardhanan, P., & Tan, D. T. H. (2007). Therapeutic Keratoplasty for Advanced Suppurative Keratitis. *American Journal of Ophthalmology*, 143(5), 755-762.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.01.015>
49. Vanathi, M. (2024). Tissue addition keratoplasty in keratoconus: Trends and concerns. *Indian Journal of Ophthalmology*, 72(1), 1–2. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_3157_23
50. Wang, Y., & Ma, J. (2019). Future Developments in SMILE: Higher Degree of Myopia and Hyperopia. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 8(5), 412–416. <https://doi.org/10.1097/01.APO.0000580128.27272.bb>
51. Wei, Q., Ding, H., Nie, K., Jin, H., Zhong, T., Yu, H., Yang, Z., Hu, S., He, L., & Zhong, X. (2022). Long-Term Clinical Outcomes of Small-Incision Femtosecond Laser-Assisted Intracorneal Concave Lenticule Implantation in Patients with Keratoconus. *Journal of Ophthalmology*, 2022, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2022/9774448>
52. Wolffsohn, J. S., & Davies, L. N. (2019). Presbyopia: Effectiveness of correction strategies. *Progress in Retinal and Eye Research*, 68, 124–143. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.09.004>
53. Wolffsohn, J. S., Davies, L. N., & Sheppard, A. L. (2023). New insights in presbyopia: impact of correction strategies. *BMJ Open Ophthalmology*, 8(1), e001122. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2022-001122>
54. Wu, F., Jin, X., Xu, Y., & Yang, Y. (2015). Treatment of Corneal Perforation With Lenticules From Small Incision Lenticule Extraction Surgery. *Cornea*, 34(6), 658–663. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000397>
55. Yang, H., Zhou, Y., Zhao, H., Xue, J., & Jiang, Q. (2020). Application of the SMILE-derived lenticule in therapeutic keratoplasty. *International Ophthalmology*, 40(3), 689–695. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01229-y>
56. Yu, N., Chen, S., Yang, X., Hou, X., Wan, L., Huang, Y., Qiu, J., Li, Y., Zheng, H., Wei, H., Zeng, C., Lei, L., Chen, P., Yang, Y., Quan, D., Zhuang, J., & Yu, K. (2022). Comparison of fresh and preserved decellularized human corneal lenticules in femtosecond laser-assisted intrastromal lamellar keratoplasty. *Acta Biomaterialia*, 150, 154–167. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.07.035>
57. Zeiss Surpasses 8 Million Eyes Treated with SMILE Worldwide. (n.d.). Retrieved July 16, 2024, from <https://eyewire.news/news/zeiss-surpasses-8-million-eyes-treated-with-smile-worldwide?c4src=article:infinite-scroll>
58. Zhang, J., & Zhou, Y. (2021). Small incision lenticule extraction (SMILE) combined with allogeneic intrastromal lenticule inlay for hyperopia with astigmatism. *PLOS ONE*, 16(9), e0257667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257667>