

PERIPHERAL CORNEAL CROSS-LINKING (P-CXL) AS A TREATMENT FOR AN ULTRATHIN CORNEA WITH STAGE IV KERATOCONUS: A NEW TECHNIQUE

Cross-linking Periferico (P-CXL) per il trattamento di una cornea ultra-sottile con cheratocono al IV stadio: una nuova metodica

Marco Abbondanza¹, Valentina De Felice¹, Gabriele Abbondanza¹⁻²

¹Abbondanza Eye Centers, Rome and Milan, Italy

²University of Sydney, Sydney, Australia

ABSTRACT

Corneal Cross-linking (CXL) is aimed at halting the progression of keratoconus and is widely considered to be the golden standard technique in the treatment of this disease. It is usually contraindicated, however, in patients with less than 400 μm of corneal thickness, leaving the ophthalmic surgeon with the option of performing Transepithelial CXL, usually regarded as less effective. We report a novel approach for ultrathin corneas with severe keratoconus, Peripheral Corneal Cross-linking (P-CXL), in which corneal epithelium is removed but the thinnest part of the cornea is left untouched, while a hypo-osmolar riboflavin solution is used as well. P-CXL was performed on an remarkably developed stage IV keratoconus, with thinnest pachymetry of 215 μm , Kmax of 89 D, 11.2 D of astigmatism and a 20/1000 BCVA. Nine months after P-CXL, thinnest pachymetry had increased by 101 μm , Kmax had decreased by 0.9 D, astigmatism had decreased by 3.1 D and BCVA had improved to 20/100. A larger cohort and a longer follow-up would be useful for the confirmation of these noticeably encouraging results.

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Keratoconus (KC) is a bilateral non-inflammatory corneal ectasia that

RIASSUNTO

Il Cross-linking corneale (CXL) è volto ad arrestare la progressione del cheratocono ed è ampiamente considerato come la metodica più efficace per il trattamento di questa patologia. È normalmente controindicato, tuttavia, in pazienti con meno di 400 μm di spessore corneale, lasciando al chirurgo oculista l'opzione di praticare il CXL Transepitheliale, generalmente reputato meno efficace. Riportiamo dunque un nuovo approccio per cornee ultra-sottili con cheratocono avanzato, il Cross-linking Periferico (P-CXL), con il quale l'epitelio corneale è rimosso ma la porzione più sottile della cornea è lasciata intatta, unitamente all'utilizzo di una soluzione ipo-osmolare di riboflavina. Il P-CXL è stato effettuato come trattamento per un aggressivo cheratocono al IV stadio, con pachimetria minima di 215 μm , Kmax di 89 D, 11,2 D di astigmatismo e acuità visiva corretta di 20/1000. Nove mesi dopo il P-CXL, la pachimetria minima è aumentata di 101 μm , il Kmax è calato di 0,9 D, l'astigmatismo di 3,1 D e l'acuità visiva è salita a 20/100. Un maggior numero di occhi operati ed un follow-up più lungo supporterebbero la conferma di questi dati notevolmente incoraggianti.

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI

Il cheratocono (KC) è un'ectasia corneale non infiammatoria, generalmente bilaterale, che si sviluppa prevalentemente nella

CORRESPONDING AUTHOR

Marco Abbondanza,
Abbondanza Eye Centers,
Via Luigi Bodio 58, 00191
Rome (RM), Italy and
Via S. Clemente 1,
20122 Milan (MI), Italy,
Ph: +39063207111
info@abbondanza.org

KEY WORDS

Keratoconus, Corneal
Cross-linking, CXL, Cornea,
Peripheral Corneal Cross-
linking, P-CXL

PAROLE CHIAVE

Cheratocono, Cross-linking,
CXL, Cornea, Cross-linking
Periferico, P-CXL



usually develops in the second decade of life, characterized by a gradual loss of thickness and subsequent change into a more conical shape of the corneal tissue¹. This corneal dystrophy leads to irregular astigmatism and decrease in visual acuity, while, in 15 to 20% of cases, an invasive intervention such as a Corneal Transplantation (Corneal Graft) may be required.

Conservative techniques, aimed at improving vision and/or halting the ectasia in the early stages of KC, include Corneal Collagen Cross-linking (CXL)², Mini Asymmetric Radial Keratotomy (MARK)³, Circular Keratotomy (CK/FemtoCK)⁴, and Intrastromal Corneal Ring Segments (ICRS)⁵. CXL, the most recent among these, is now widely regarded as the most effective treatment for progressive keratoconus, due to the fact that it directly addresses the intrinsic structural weakness of the cornea by reinforcing the corneal stroma, thus stopping the evolution of KC.

The standard protocol of CXL ("epi-off", or the "Dresden Protocol"), however, is contraindicated in patients with less than 400 μm of corneal thickness, due to the possibility of damage to the endothelium. This leaves the option of performing Transepithelial CXL ("epi-on"), a technique that gives less discomfort to the patient but is also generally regarded as less effective, especially when dealing with aggressive forms of KC⁶. The authors (M.A.) therefore conceived a novel approach for the treatment of ultrathin corneas with severe keratoconus, a condition that requires the highest effectiveness from a surgical intervention. Peripheral Corneal Cross-linking (P-CXL) requires epithelium removal as with the "epi-off" technique, but leaves untouched a small epithelium island on the thinnest

seconda decade di vita, caratterizzata da una graduale perdita di spessore del tessuto corneale e da una conseguente forma dello stesso a guisa di cono¹. Tale distrofia corneale provoca astigmatismo irregolare ed una progressiva perdita dell'acuità visiva, una condizione che richiede, nel 15-20% dei casi, un intervento invasivo come il Trapianto di Cornea. Le tecniche conservative, che mirano a migliorare la capacità visiva e/o a fermare l'ectasia negli stadi iniziali del KC, comprendono il Cross-linking del Collagene Corneale (CXL)², la Mini Cheratotomia Radiale Asimmetrica (MARK)³, la Cheratotomia Circolare (CK/FemtoCK)⁴ e gli Inerti Intracorneali (ICRS)⁵. Il CXL, la più recente fra queste metodiche, è ad oggi ampiamente considerata la tecnica più efficace per il trattamento del cheratocono evolutivo, una condizione dovuta al fatto che rettifica l'intrinseca debolezza della cornea attraverso un rinforzo del relativo stroma, fermando in tal modo l'evoluzione della patologia. Il protocollo standard del CXL ("epi-off" o "Protocollo di Dresda") è tuttavia controindicato in pazienti con meno di 400 μm di spessore corneale a causa di possibili danni all'endotelio, lasciando l'opzione del Cross-linking Transepitheliale ("epi-on"), una tecnica che provoca minore disagio al paziente ma che è considerata meno efficace, specialmente quando utilizzata per forme aggressive di cheratocono⁶. Gli autori (M.A.) hanno dunque ideato un nuovo approccio per il trattamento di cornee ultra-sottili con cheratocono avanzato, una condizione che richiede la massima efficacia da un intervento chirurgico.

Il Cross-linking Periferico (P-CXL) richiede la rimozione dell'epitelio come nella modalità "epi-off", ma lascia intatta una piccola isola di epitelio sopra la porzione più sottile di cornea, localizzata tramite tomografia, assieme all'utilizzo di una soluzione ipo-osmolare di riboflavina.

Fig. 1

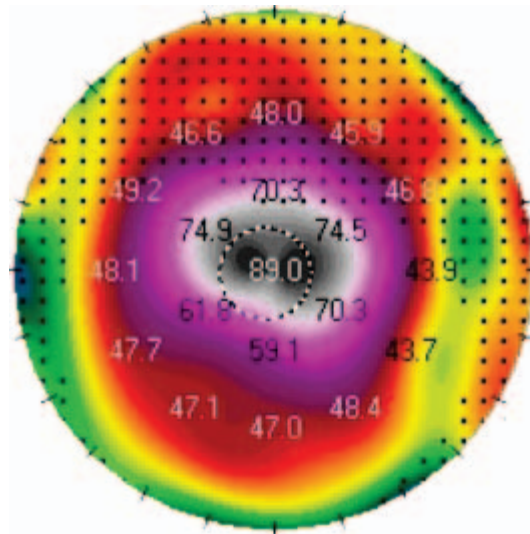


Fig. 1

Sagittal map before P-CXL:
Kmax was 89 D

Mappa sagittale precedente
il P-CXL: Kmax di 89 D

part of the cornea, located with a tomographic examination, along with the employment of a hypo-osmolar riboflavin solution.

CASE PRESENTATION

In September 2015, a 55-year-old man presented with a progressive bilateral KC diagnosed 30 years before, whose left eye was in a considerably worse condition. The patient had been using contact lenses but lamented very poor vision from his left eye. The patient underwent a thorough clinical examination, which included measurement of uncorrected (UCVA) and best corrected visual acuity (BCVA), corneal tomography, corneal topography, axial biometry, pachymetry, endothelial cell count, keratometry and slit lamp examination. In his left eye BCVA was 1.69 logMAR (20/1000, therefore legal blindness), Kmax was 89 D, Kmed was 75.5 D, thinnest pachymetry was 215 μ m and astigmatism was 11.2 D (Fig. 1). With the aim of avoiding Penetrating Keratoplasty (PKP), a procedure the patient had been told elsewhere he

PRESENTAZIONE DEL CASO

Nel settembre del 2015, un uomo di 55 anni si è presentato con un cheratocono bilaterale diagnosticato 30 anni prima, il cui occhio sinistro era in condizioni decisamente peggiori. Il paziente usava lenti a contatto ma lamentava una capacità visiva molto scarsa. È stato sottoposto ad una visita oculistica accurata, che ha compreso misurazione di acuità visiva non corretta (UCVA) e corretta (BCVA), tomografia corneale, topografia corneale, biometria assiale, pachimetria, conta delle cellule endoteliali, cheratometria e biomicroscopia. La BCVA dell'occhio sinistro era di 1,69 logMAR (20/1000, dunque cecità legale), il Kmax era di 89 D, il Kmed era di 75,5 D, la pachimetria minima di 215 μ m e l'astigmatismo di 11,2 D (Fig. 1). Con lo scopo di evitare una Cheratoplastica Perforante (PKP), un intervento che al paziente era già stato prospettato altrove, abbiamo deciso di intervenire in maniera conservativa con la tecnica modificata del Cross-linking Periferico (P-CXL). Un consenso informato è stato richiesto come parte della routine preoperatoria. L'anestesia locale è consistita nell'applicazione



Fig. 2

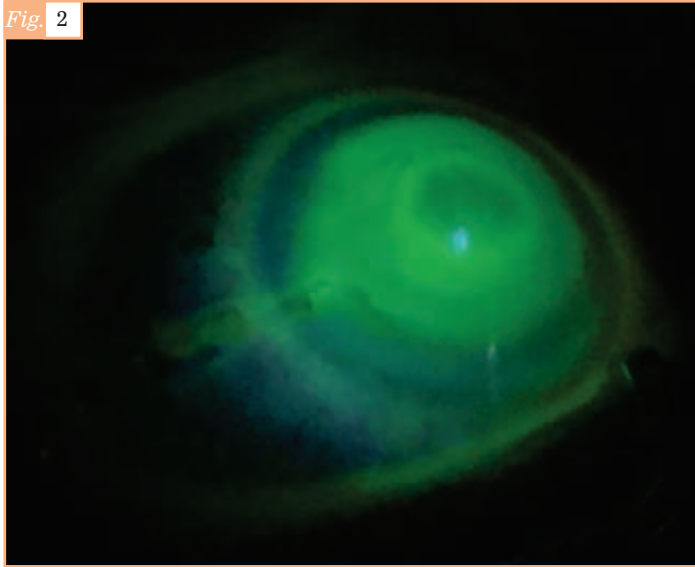


Fig. 2

P-CXL intervention: the central epithelium island is left untouched

L'intervento P-CXL: l'isola di epitelio centrale è lasciata intatta

had to undergo, we decided to perform a conservative intervention with the modified technique of Peripheral Corneal Cross-linking (P-CXL). A written informed consent was required as a part of our pre-operative routine. Topical anesthesia was applied prior to the treatment with benoxinate chloride 0.4% drops and eyelids were kept open using surgical forceps. Corneal epithelium was removed with an ophthalmic scalpel (MicroFeather; Feather Safety Razor Co., Ltd., Osaka, Japan) and a surgical microscope, while a small epithelium island on the thinnest part of the cornea, located with the latest tomography, was left untouched (Fig. 2). Iso-osmolar riboflavin solution was applied 30 minutes before UV-A application, 10 times at 3-minute intervals, following which hypo-osmolar riboflavin solution was also applied every 20 seconds for 5 minutes, thus temporarily improving corneal thickness. Iso-osmolar riboflavin was then applied 6 times at 5-minute intervals during UV-A application, with a total UV-A exposure time of 30 minutes (UV-X illumination system version 1000,

di benoxinato cloridrato 0,4% e le palpebre sono state tenute aperte con un blefarostato. L'epitelio corneale è stato rimosso con una spatola oftalmica (MicroFeather; Feather Safety Razor Co., Ltd., Osaka, Giappone) e un microscopio operatorio, mentre una piccola isola di epitelio, localizzata attraverso l'ultima tomografia, è stata lasciata intatta (Fig. 2).

Una soluzione iso-osmolare di riboflavina è stata applicata 30 minuti prima dell'applicazione dei raggi UV-A, 10 volte ad intervalli di 3 minuti, in seguito alla quale è stata applicata anche la soluzione ipo-osmolare di riboflavina, così da aumentare temporaneamente lo spessore corneale. La soluzione iso-osmolare è stata poi utilizzata 6 volte ad intervalli di 5 minuti durante l'applicazione dei raggi UV-A, per un'esposizione totale di 30 minuti (sistema d'illuminazione UV-X, versione 1000, IROC AG, Svizzera). Una volta terminato il trattamento, è stata applicata una lente a contatto protettiva e sono stati prescritti antibiotici topici e colliri antinfiammatori non steroidei.

Tab. pre- and post-P-CXL values, 9 months after the intervention

1 Valori pre- e post-P-CXL, 9 mesi dopo il trattamento

	Kmax	Kmed	Astigmatism	Thinnest Pachimetry	BCVA
Before P-CXL	89	75.5	11.2	215	20/1000
After P-CXL	88.1	70	8.1	316	20/100
Difference	-0.9	-5.5	-3.1	+101	/

IROC AG, Switzerland). Immediately after CXL, we placed a bandage contact lens and prescribed topical antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drops.

RESULTS

Nine months after Peripheral Corneal Cross-linking, the patient repeated the series of examinations performed preoperatively, showing a strong improvement in terms of both corneal regularity and corneal thickness (Fig. 3). Kmax was 88.1 D, Kmed was 70 D, thinnest pachymetry was 316 μm and astigmatism was 8.1 D, while BCVA greatly improved, reaching 0.69 logMAR (20/100) (table 1). No post-operative complications were noted.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Today we are witnessing the general availability of more accurate instruments for the diagnosis of keratoconus and an increasing awareness of it by the general public, a condition that has resulted in an growing number of patients that have been diagnosed with a KC. We face, however, the challenge of properly treating patients with corneal thickness of less than 400 microns. We are also witnessing an ongoing debate regarding the validity of Transepithelial Corneal Cross-linking, a technique that gives less discomfort to the patient but is

RISULTATI

Nove mesi dopo il Cross-linking Periferico, il paziente ha ripetuto la serie di esami effettuati nella fase preoperatoria, mostrando un marcato miglioramento sia in termini di regolarità corneale che di spessore corneale (Fig. 3). Il Kmax è sceso a 88,1 D, il Kmed a 70 D, la pachimetria minima è salita a 316 μm e l'astigmatismo è sceso a 8,1 D, mentre la BCVA è considerevolmente migliorata, raggiungendo 0.69 logMAR (20/100) (Tab. 1). Non sono state riscontrate complicanze postoperatorie.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Oggi stiamo assistendo ad una generale disponibilità di strumenti più accurati per la diagnosi del cheratocono, oltre che ad una crescente consapevolezza della patologia da parte del pubblico, una condizione che risulta in un maggiore numero di persone cui viene diagnosticato il KC. Ci troviamo di fronte, tuttavia, alla sfida di trattare in maniera appropriata quei pazienti che hanno uno spessore corneale inferiore ai 400 μm .

Stiamo inoltre assistendo ad un continuo dibattito circa l'efficacia del Cross-linking Transepitheliale, una tecnica che provoca minore disagio al paziente ma che è considerata meno efficace⁶, un difetto che è stato riscontrato



Fig. 3

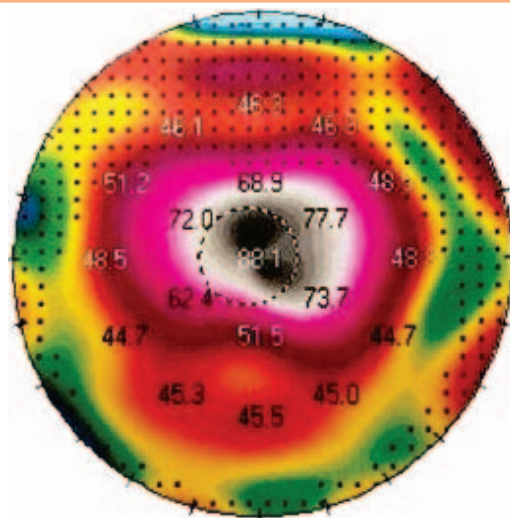


Fig. 3
Corneal tomography after P-CXL: Kmax, Kmed and astigmatism decreased and thinnest pachimetry strongly improved

La tomografia corneale in seguito al P-CXL: Kmax, Kmed e astigmatismo sono diminuiti e lo spessore corneale è fortemente aumentato

also generally regarded as less effective⁶, something that has also been confirmed in the treatment of pediatric patients with KC⁷⁻⁸. Our experience with CXL, which started in 2005, brought us to the same conclusion and allowed us to conceive a novel approach, one that could effectively treat patients with ultrathin corneas without running the risk of performing Transepithelial CXL and not stopping keratoconus.

Peripheral Corneal Cross-linking (P-CXL) is the latest example of a modified CXL protocol aimed at including and treating patients that would normally be excluded from the standard technique, and was developed as an alternative to Transepithelial CXL. Other modified protocols include Accelerated Corneal Cross-linking⁹, Pocket Corneal Cross-linking¹⁰, Contact Lens-Assisted Collagen Cross-linking (CACXL)¹¹ and CXL with partial epithelium removal¹², all of which showed promising results and no need to perform the now-common "epi-on" method.

In our case, Peripheral Corneal Cross-linking was successful in treating an remarkably developed stage IV keratoconus, with Kmax of 89 D and thinnest pachymetry of 215 μ m, avoiding

anche nel trattamento di pazienti pediatrici con KC⁷⁻⁸. La nostra esperienza con il CXL, cominciata nel 2005, ci ha portato alla stessa conclusione e ci ha permesso di ideare un nuovo approccio, tale che possa trattare efficacemente pazienti con cornee ultra-sottili senza correre il rischio di effettuare un Cross-linking Transepitheliale e non arrestare il cheratocono.

Il Cross-linking Periferico (P-CXL) è l'ultimo esempio di un protocollo CXL modificato per includere e trattare pazienti che normalmente verrebbero esclusi dalla metodica standard, sviluppato come un'alternativa al Cross-linking Transepitheliale. Altri protocolli modificati includono il Corneal Cross-linking Accelerato⁹, il Pocket Corneal Cross-linking¹⁰, il Contact Lens-Assisted Collagen Cross-linking (CACXL)¹¹ ed il CXL con rimozione parziale dell'epitelio¹², tutti i quali mostrano risultati positivi e nessuna necessità d'utilizzare il metodo "epi-on", oggi così comune.

Nel nostro caso, il Cross-linking Periferico ha trattato con successo un cheratocono notevolmente avanzato del IV stadio, con Kmax di 89 D e pachimetria minima di 215 μ m, senza fare ricorso ad una Cheratoplastica Perforante. Resta

the need for a Penetrating Keratoplasty. It is understood that a larger number of patients treated with P-CXL and longer follow-up periods are required, in order to discuss the generalizability of the findings presented in this case report. We encourage fellow ophthalmic surgeons to use conservative and yet effective treatments whenever possible, especially when dealing with very developed keratoconus or very young patients, considering that such treatments could avoid the need for corneal transplantation and subsequent refractive surgery¹³.

evidente che un numero maggiore di pazienti trattati con P-CXL ed un follow-up più lungo nel tempo sono necessari per discutere una validità più ampia delle conclusioni mostrate in questo caso clinico. Incoraggiamo, dunque, i colleghi chirurghi oculisti ad utilizzare trattamenti che siano sì conservativi, ma anche efficaci, ogniqualvolta questo sia possibile, specialmente quando il paziente sia molto giovane o quando presenti uno stadio particolarmente avanzato della patologia, considerando che tali trattamenti potrebbero evitare il ricorso al Trapianto di Cornea e a successivi interventi di chirurgia refrattiva¹³.

REFERENCES

- 1) Rabinowitz YS. *Keratoconus*. Survey Ophthalmol 1998;42:297-319
- 2) Spoerl E, Huhle M, Seiler T. *Induction of Cross-links in Corneal Tissue*. Exp Eye Res 1998;66(1):97-103
- 3) Abbondanza M, Abdolrahimzadeh B, Guidobaldi M. *Combined Corneal Collagen Cross-linking and Mini Asymmetric Radial Keratotomy for the Treatment of Keratoconus*. Acta Medica International 2016;3:63-68
- 4) Krumeich JH, Keziran GH. *Circular Keratotomy to Reduce Astigmatism and Improve Vision in Stage I and II Keratoconus*. J Refract Surg 2009;25:357-365
- 5) Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. *Correcting keratoconus with intracorneal rings*. J Cataract Refract Surg 2000;26:1117-22
- 6) Wollensak G, Iomdina E. *Biomechanical and Histological Changes After Corneal Crosslinking With and Without Epithelial Debridement*. J Cataract Refract Surg 2009;35:540-46
- 7) Buzzonetti L, Petrocelli G. *Transepithelial Corneal Cross-linking in Pediatric Patients: Early Results*. J Refract Surg 2012;28:763-67
- 8) Abbondanza M, Guidobaldi M. *Corneal Collagen Cross-linking in a Prepubescent 10-Year-Old Girl with Aggressive Keratoconus*. Int J Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases 2015;4:63-65
- 9) Touboul D, Efron N, Smadja D, Praud D, Malet F, Colin J. *Corneal Confocal Microscopy Following Conventional, Transepithelial, and Accelerated Corneal Collagen Cross-linking Procedures for Keratoconus*. J Refract Surg 2012;28:769-76
- 10) Daxer A, Mahmoud HA, Venkateswaran RS. *Corneal Crosslinking and Visual Rehabilitation in Keratoconus in One Session Without Epithelial Debridement: New Technique*. Cornea 2010;29:1176-79
- 11) Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. *Contact Lens-Assisted Collagen Cross-linking (CACXL): A New Technique for Cross-linking Thin Corneas*. J Refract Surg 2014;3:366-72
- 12) Hashemi H, Mirafteb M, Hafezi F, Asgari S. *Matched comparison study of total and partial epithelium removal in corneal cross-linking*. J Refract Surg 2015;31:110-15
- 13) Abbondanza M, Abdolrahimzadeh B, Zuppardo M. *Refractive Changes Following CXL*. Cataract and Refractive Surgery Today Europe 2009;4:33-38