

# Anatomia e fisiopatologia della membrana di Descemet e dell'endotelio corneale



XI Corso Nazionale SIBO  
Imola, 1 aprile 2017

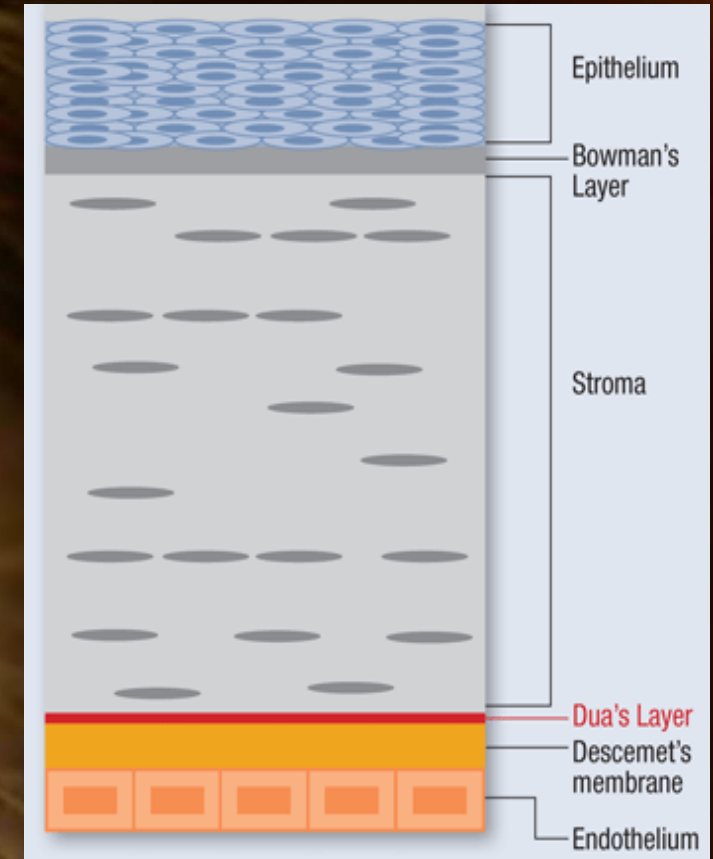
Dott. Luporini Marco

Centro Conservazione Cornee  
P.Perelli



# La membrana di Descemet

- E' la membrana basale dell'endotelio descritta per la prima volta da Descemet nel 1758;
- La Maggiore proteina - Collagene di Tipo IV, presente anche collagene di tipo I e III;
- Presenti anche glicoproteine e proteoglicani;
- Estremamente resistente, elastica e ben definita;
- La sua formazione avviene in utero da parte delle cellule endoteliali intorno alle 8 settimane di gestazione;



E' formata da due zone:

- **Anteriore (1/3)**

- Si sviluppa in utero;
- Si presenta come una disposizione regolare di fasci di collagene di tipo IV equidistanti tra loro 110 nm.

- **Posteriore (2/3)**

- Si sviluppa dopo la nascita
- Tende ad ispessirsi con il progredire dell'età (dai circa 2  $\mu\text{m}$  a 10 anni ai 10  $\mu\text{m}$  a 80 anni)
- Zona formata da materiale omogeneo fibrogranulare





# Modificazioni della membrana di Descemet

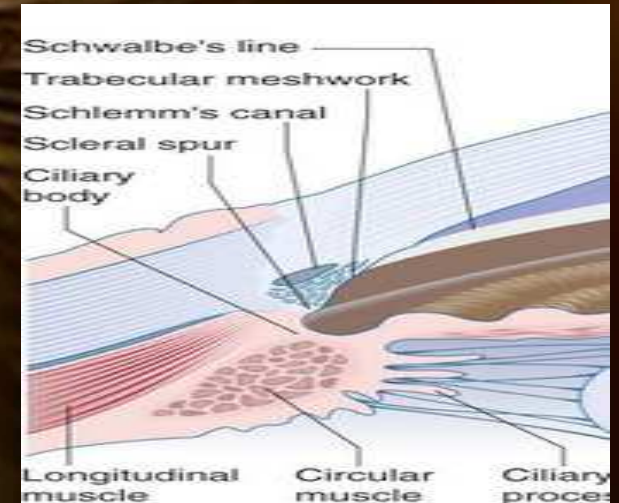
## Corpi di Hassall-Henle :

- Piccole escrescenze ialine biancastre sulla superficie anteriore della membrana di Descemet localizzate alla periferia della cornea;
- Contengono collagene;
- Diametro tra 0,07 e 0,08 mm;
- Comuni durante il processo di invecchiamento;
- Si trovano in grande quantità in stati degenerativi e infiammazioni corneiche;
- In condizione patologica si fondono tra di loro, diventano larghi e invadono la parte centrale.

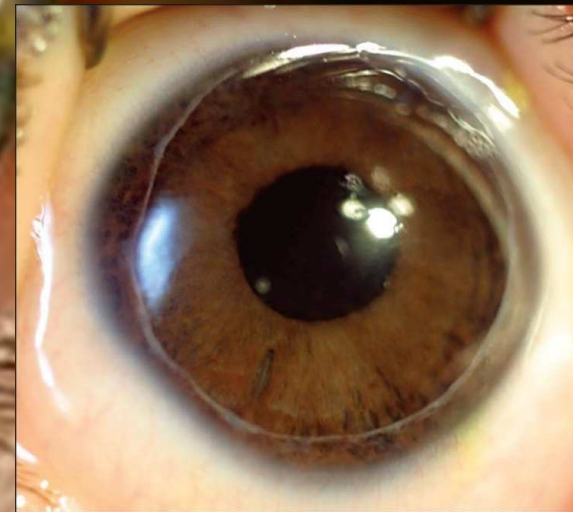


## Schwalbe's line:

Linea anatomica (bordo della membrana di Descemet) che si trova sulla superficie interna della cornea e delinea il limite esterno dello strato di endotelio corneale.



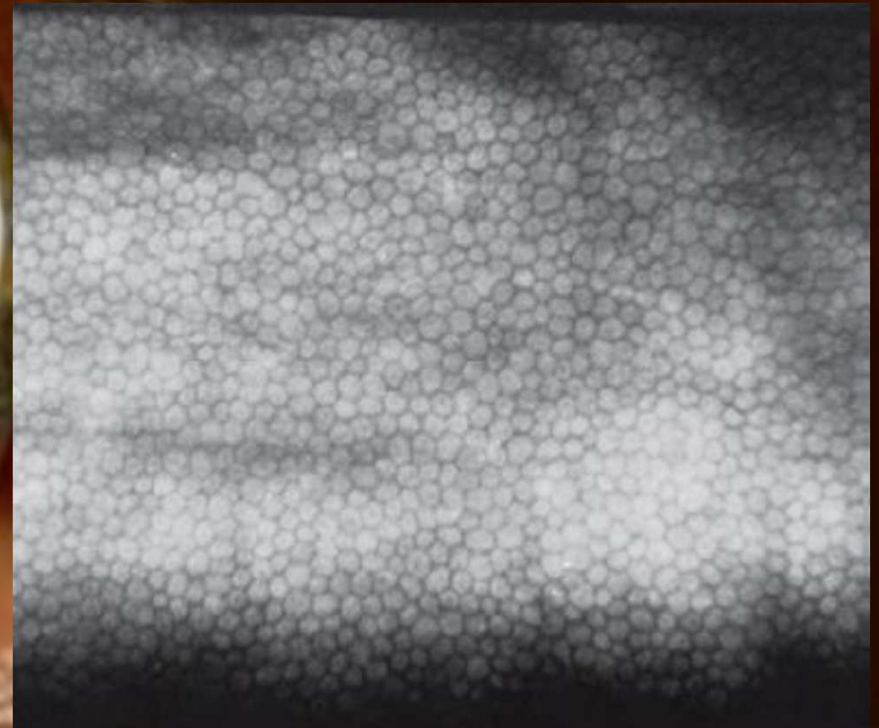
In alcune anomalie congenite si può avere un ispessimento ipertrofico della Schwalbe's line che appare con un visibile scalino alla gonoscopia, chiamato "***Posterior embryotoxon***".





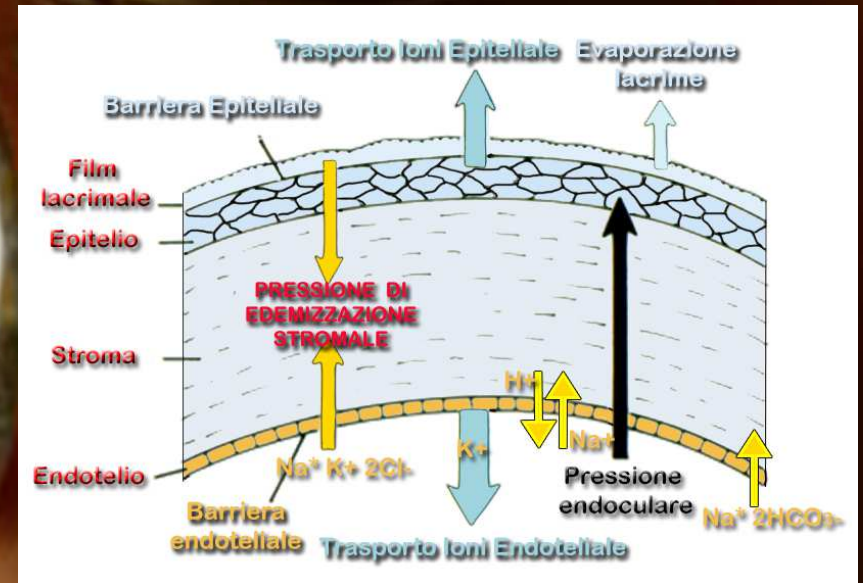
# L' endotelio corneale

- Si tratta di un singolo strato di cellule esagonali, cubiche;
- E' di origine ectodermica;
- Lo schema a NIDO D'APE produce la massima efficienza in termini di perimetro totale e di imballaggio della superficie posteriore della cornea.



Lo stato di relativa deturgescenza dello stroma è mantenuto da questo delicato monostrato di cellule in due modi:

- Fornendo una funzione di barriera alla penetrazione di sali e metaboliti nello stroma;
- Riducendo attivamente la pressione osmotica nello stroma tramite pompe ioniche attive (ATPasi dipendenti) per gli ioni  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .



# Densità Endoteliale

- 26% perso nel 1° anno;
- Ulteriore perdita del 26% nei successivi 11 anni;
- Il tasso di perdita rallenta e si stabilizza con l'avanzare dell'età

| Età                               | Densità delle cellule endoteliali                |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Alla nascita (durante il 1° mese) | Circa 6000 cell /mm <sup>2</sup>                 |
| Infanzia (età 5 anni)             | 3500 cell /mm <sup>2</sup>                       |
| Adolescenza                       | 3000 cell /mm <sup>2</sup>                       |
| Adulti                            | 2500 – 3000 cell /mm <sup>2</sup>                |
| Anziani                           | 2000 – 2500 cell /mm <sup>2</sup>                |
| Perdita annua media               | Approssimativamente 0,6 % / mm <sup>2</sup>      |
| Scompenso corneale                | Al di sotto dei 1000 – 500 cell /mm <sup>2</sup> |

Bourne WM, "Biology of the corneal endothelium in health and disease", Eye 2003



# Il danno Endoteliale

Le cause di danno che possono causare uno scompenso corneale sono innumerevoli.

Schematicamente :

- Meccaniche
  - Trauma
    - Accidentali
    - Chirurgiche
  - Glaucoma
- Distrofiche (*princ. Distrofia di Fuchs*)
- Flogistiche
- Tossiche

# Capacità riparative

Scarse capacità. Cellule bloccate nella fase G1 del ciclo cellulare

In caso di danno endoteliale



Le cellule vicine si espandono andando a riparare la zona



Una diminuzione del numero delle cellule con aumento della loro area e riduzione dell'altezza.



L'endotelio è davvero come lo conosciamo ??



## L'endotelio corneale non ripara reduplicandosi

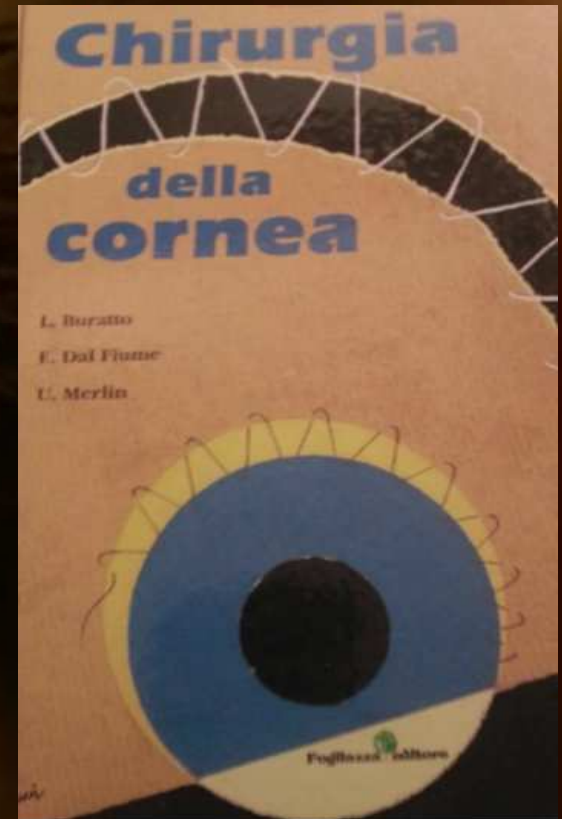
### ENDOTELIO

L'endotelio corneale forma uno strato singolo di circa 400.000 cellule cuboidali, dello spessore di 4-6  $\mu\text{m}$ , sulla superficie posteriore della cornea, esagonali nei preparati a fresco osservati dal lato concavo (Fig. 17). La membrana cellulare sembra rivestita, analogamente alla superficie epiteliale anteriore, da una sostanza viscosa, verosimilmente prodotta dall'endotelio con funzione, probabilmente, di riduzione della tensione superficiale (4,11,39,40).

È stata evidenziata in molte cellule endoteliali la presenza di un processo ciliare (41), non mobile e strutturalmente associato ai centrioli, la cui funzione non risulta del tutto chiarita ma, probabilmente, è da ritenersi correlata alla incapacità mitotica di questa popolazione cellulare.

Le cellule endoteliali hanno infatti, nell'adulto, bassissima attività mitotica, sono in grado tuttavia di compensare la perdita fisiologica o conseguente a traumi intra-oculari fortuiti o post-chirurgici allargando il citoplasma e mantenendo uno stretto contatto con le cellule contigue (4,42,43). La ricchezza di organuli citoplasmatici denota caratteristiche metaboliche particolarmente attive per quanto concerne la produzione

Le cellule endoteliali hanno infatti nell'adulto bassissima attività mitotica, sono in grado tuttavia di compensare la perdita fisiologica o conseguente a traumi intra-oculari o post-chirurgici **allargando il citoplasma e mantenendo uno stretto contatto con le cellule contigue.**





Ottobre 1984

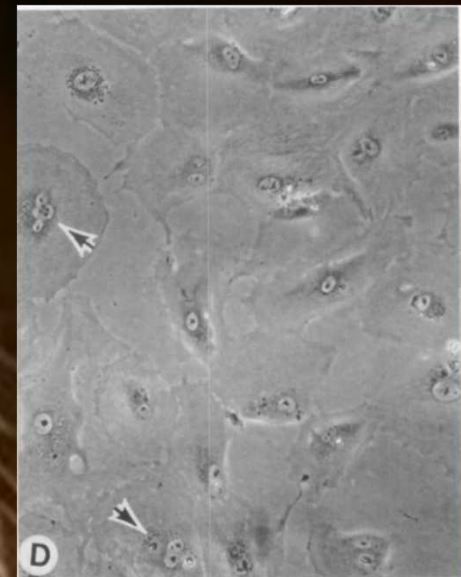
Articles | October 1984

## The growth of endothelium from human corneal rims in tissue culture.

S K Nayak; P S Binder

Investigative Ophthalmology & Visual Science October 1984, Vol.25, 1213-1216. doi:

*Il primo lavoro in cui si stabiliscono colture cellulari di cellule endoteliali provenienti dall'anello sclero corneale rimanente dopo un trapianto.*



Ottobre 1984

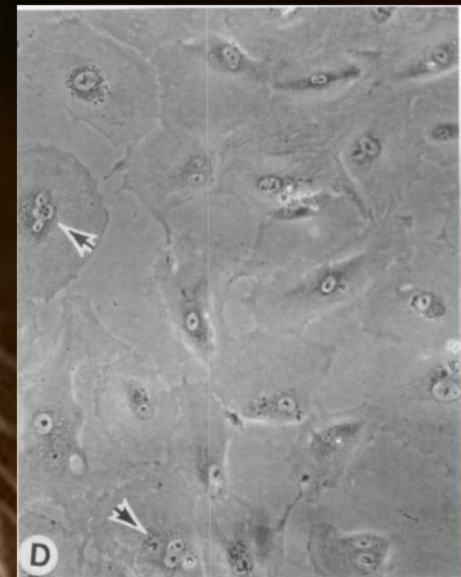
Articles | October 1984

# The growth of endothelium from human corneal rims in tissue culture.

S K Nayak; P S Binder

Investigative Ophthalmology & Visual Science October 1984, Vol.25, 1213-1216. doi:

*Il primo lavoro in cui si stabiliscono colture cellulari di cellule endoteliali provenienti dall'anello sclero corneale rimanente dopo un trapianto.*







Febbraio 1998

[In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal](#)

February 1998, Volume 34, [Issue 2](#), pp 149–153

## Different characteristics of endothelial cells from central and peripheral human cornea in primary culture and after subculture

Authors

[Authors and affiliations](#)

Jürgen Bednarz, Anna Rodokanaki-von Schrenck, Katrin Engelmann

*<<... differenti caratteristiche delle cellule endoteliali in accordo con la loro posizione...>>*

- Attività cellulare mitogena **assente** nella parte **centrale**
- Attività cellulare mitogena **presente** nella parte **periferica**



Febbraio 1998

[In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal](#)

February 1998, Volume 34, [Issue 2](#), pp 149–153

## Different characteristics of endothelial cells from central and peripheral human cornea in primary culture and after subculture

Authors

[Authors and affiliations](#)

Jürgen Bednarz, Anna Rodokanaki-von Schrenck, Katrin Engelmann

*<<... differenti caratteristiche delle cellule endoteliali in accordo con la loro posizione...>>*

- Attività cellulare mitogena **assente** nella parte **centrale**
- Attività cellulare mitogena **presente** nella parte **periferica**



Am J Ophthalmol. 2003 May;135(5):584-90.

**Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea.**

Amann J<sup>1</sup>, Holley GP, Lee SB, Edelhauser HF.

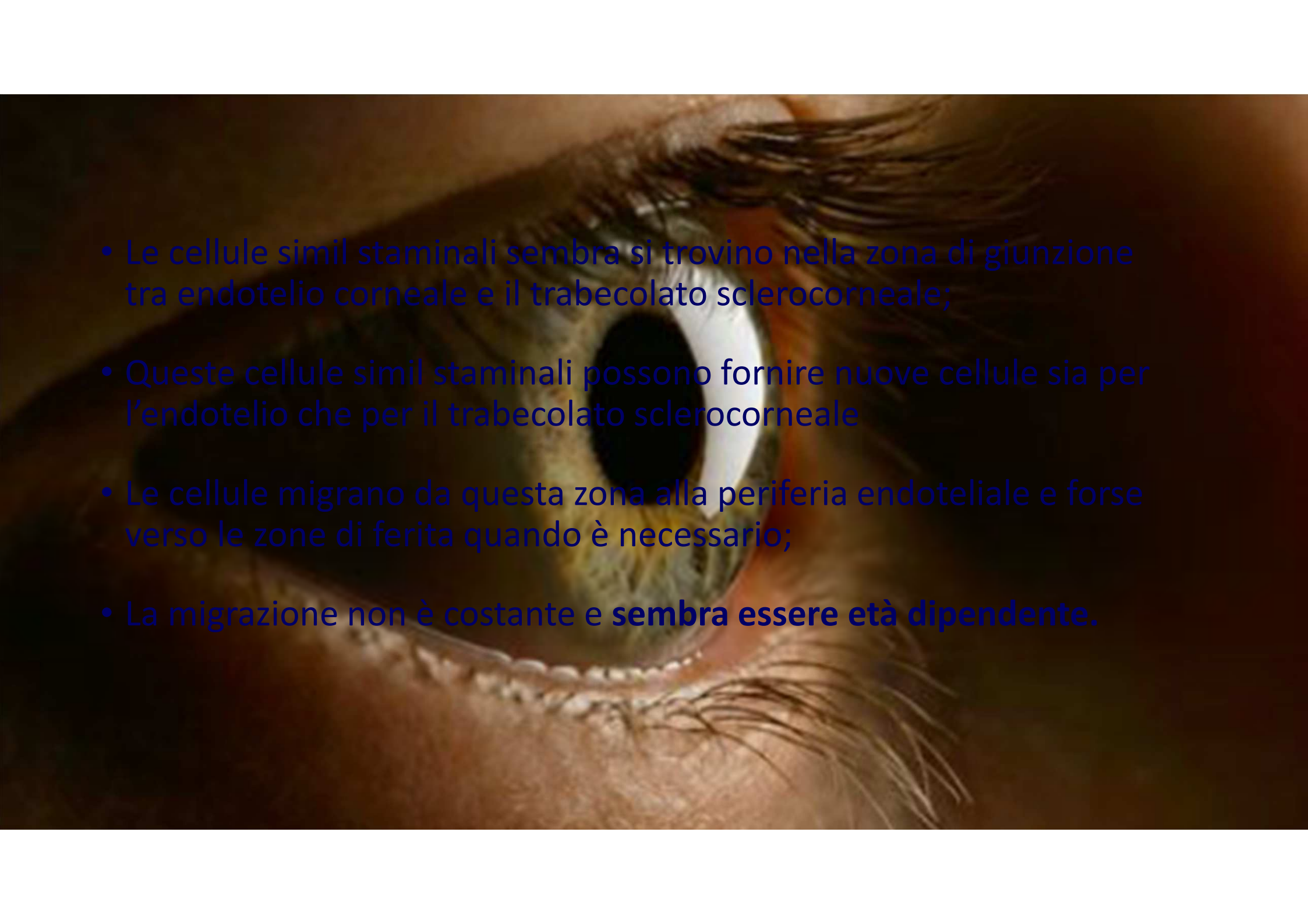
*Non è conosciuta la ragione di questa differenza: si pensa che ciò sia dovuto al fatto che la periferia funga da zona di riserva e stoccaggio di cellule simil-staminali, indispensabili per la vita e il mantenimento delle cellule endoteliali della zona centrale.*



## Evidence suggesting the existence of stem cells for the human corneal endothelium

David R. Whikehart,<sup>1</sup> Chirag H. Parikh,<sup>2</sup> Alexia V. Vaughn,<sup>1</sup> Kathy Mishler,<sup>1</sup> Henry F. Edelhauser<sup>2</sup>

*<<...cellule nell'endotelio corneale possono essere rinnovate da cellule staminali localizzate in nicchie nel limbus posteriore...>>*

- 
- A close-up photograph of a human eye. A red surgical incision is visible at the junction of the cornea and sclera. The iris is visible in the center, and the surrounding sclera is white. The text is overlaid on the left side of the image.
- Le cellule simil staminali sembra si trovino nella zona di giunzione tra endotelio corneale e il trabecolato sclerocorneale;
  - Queste cellule simil staminali possono fornire nuove cellule sia per l'endotelio che per il trabecolato sclerocorneale
  - Le cellule migrano da questa zona alla periferia endoteliale e forse verso le zone di ferita quando è necessario;
  - La migrazione non è costante e **sembra essere età dipendente.**



Published in final edited form as:

*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 September ; 49(9): 3879–3886. doi:10.1167/iovs.08-1693.

## **Characterization and Comparison of Intercellular Adherent Junctions Expressed by Human Corneal Endothelial Cells in Vivo and in Vitro**

**Zhu Ying-Ting, Yasutaka Hayashida, Ahmad Kheirkhah, Hua He, Chen Sue-Yue, and Scheffer C. G. Tseng**

*Tissue Tech, Inc., Ocular Surface Center, and Ocular Surface Research & Education Foundation, Miami, FL.*

*Zhu e colleghi dimostrano che la maturazione di giunzioni aderenti intracellulari correla con un rapido declino del potenziale proliferativo in monostrati di cellule endoteliali durante la coltivazione.*



Novembre 2012

**Revisited Microanatomy of the Corneal Endothelial Periphery:  
New Evidence for Continuous Centripetal Migration of  
Endothelial Cells in Humans**

ZHIGUO HE,<sup>a</sup> NELLY CAMPOLMI,<sup>a</sup> PHILIPPE GAIN,<sup>a</sup> BINH MINH HA THI,<sup>a</sup> JEAN-MARC DUMOLLARD,<sup>a,b</sup>  
SÉBASTIEN DUBAND,<sup>a,b</sup> MICHEL PEOC'H,<sup>a,b</sup> SIMONE PISELLI,<sup>a</sup> OLIVIER GARRAUD,<sup>c</sup> GILLES THURET<sup>a</sup>

STEM CELLS 2012;30:2523–2534 [www.StemCells.com](http://www.StemCells.com)

<<...la periferia corneale è una regione complessa essenziale per l'embriogenesi oculare e per il mantenimento dell'omeostasi nella cornea adulta...>>

A close-up photograph of a human eye, focusing on the cornea and iris. A red arrow points from the text below towards the corneal area.

- La possibilità di una migrazione centripeta delle cellule endoteliali dalla periferia verso il centro è supportata dalla letteratura con le due seguenti osservazioni :

1. La colonizzazione della membrana di Descemet del donatore da parte delle cellule endoteliali del ricevente dopo trapianto a tutto spessore;
2. La maggior durata degli innesti corneali in riceventi con un alta densità endoteliale in periferia.

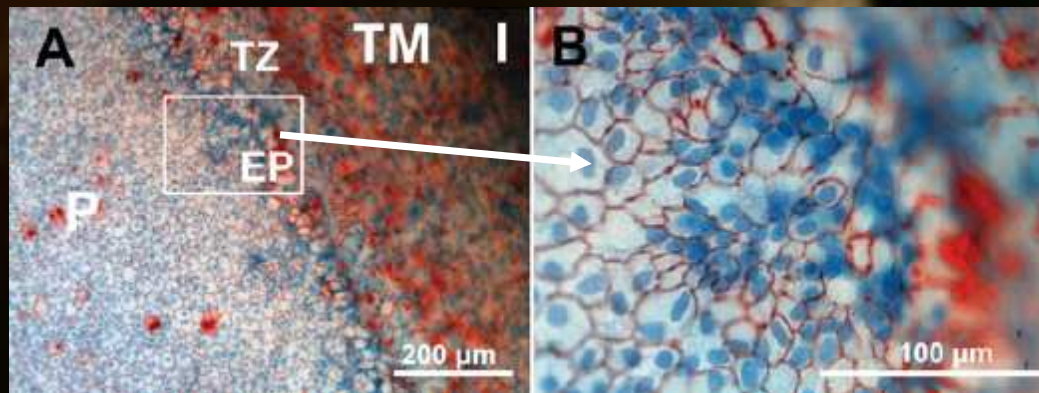
Questa seconda osservazione suggerisce che l'endotelio centrale è continuamente sostenuto dalle riserve periferiche.

**(ECs lentamente e continuamente migrano dalla periferia verso il centro durante la vita)**

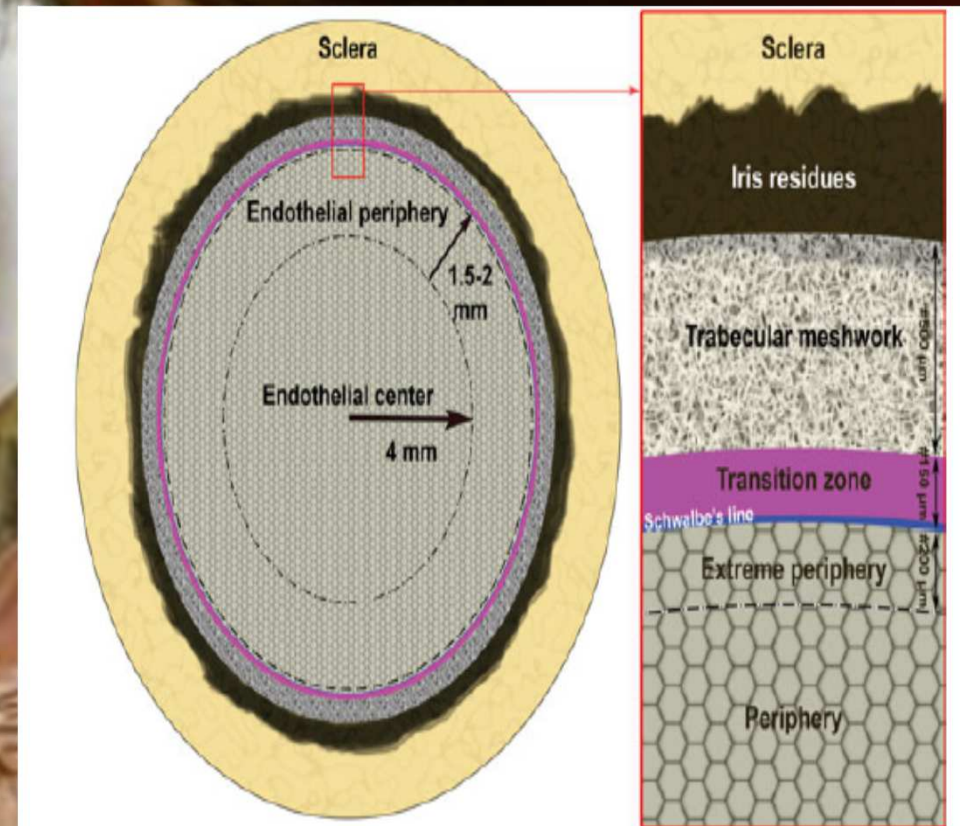


Per la prima volta nella letteratura gli autori descrivono un organizzazione delle cellule endoteliali :

- **Cluster** (estrema periferia)
- **Radial Row** (periferia);

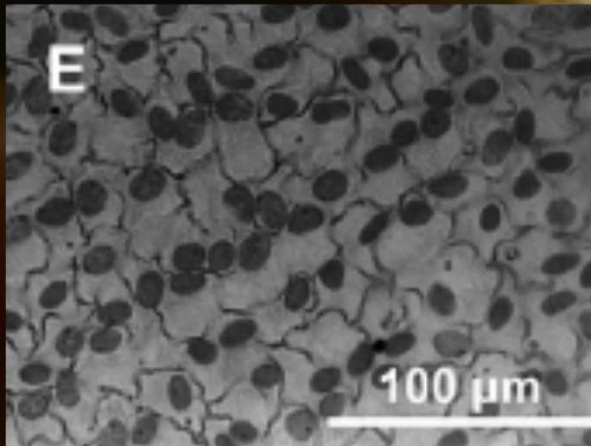


EP: estrema periferia  
TZ: zona di transizione  
TM: trabecolato sclero corneale  
I: iride  
P: periferia

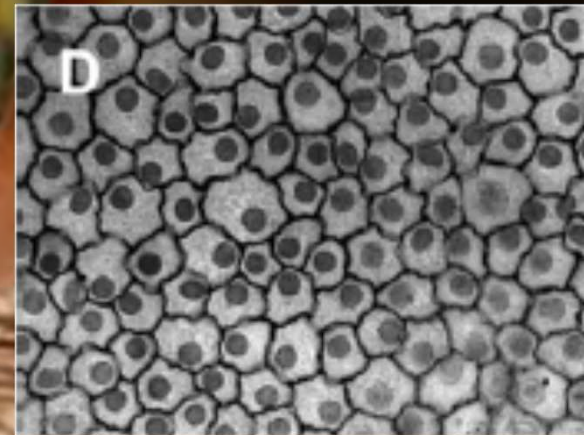


- **Clusters (estrema periferia)**

- Due o tre strati di cellule tra i corpi di Hassall-Henle;
- Occupano un terzo della circonferenza di ogni cornea;
- Le cellule endoteliali nei clusters hanno nuclei sferici o ovoidali con piccolo diametro mentre quelle centrali hanno nuclei rigorosamente rotondi e di diametro maggiore.



Periferia

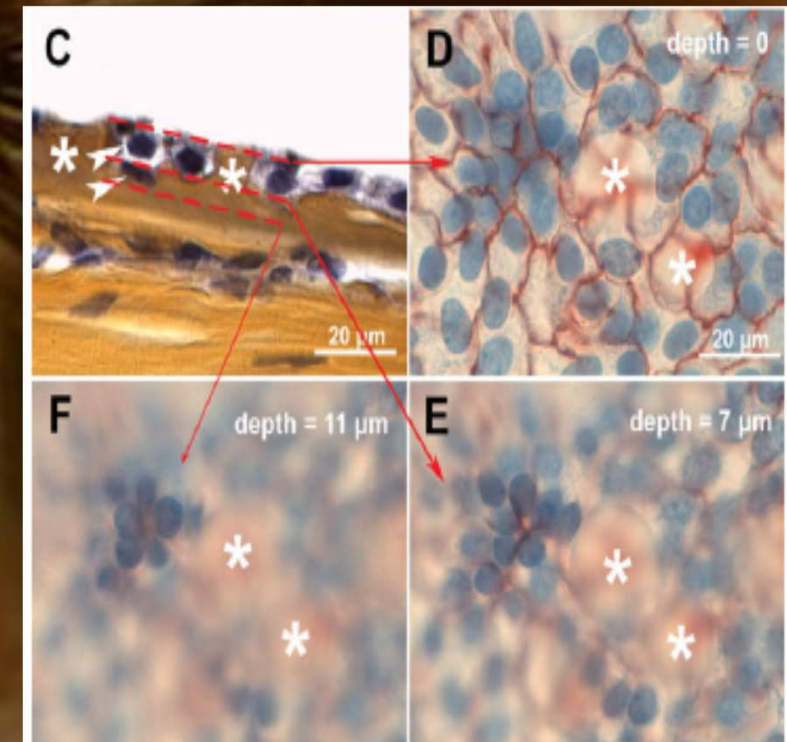


Centro



Ci sono due ipotesi che possono spiegare l'associazione dei corpi di Hassall-Henle con i cluster :

- **Prima**, i corpi di Hassall-Henle sono sintetizzati durante la vita dalle cellule dei cluster che risiedono perennemente in periferia;
- **Seconda**, i cluster inizialmente non esistono. Le cellule endoteliali emergono dal limbus posteriore e continuamente migrano verso il centro. Durante la loro migrazione nell'estrema periferia sintetizzano collagene che da origine ai corpi di Hassall-Henle. Successivamente con l'invecchiamento i corpi di Hassall-Henle diventano un ostacolo alla lenta migrazione cellulare portando alla formazione dei cluster.



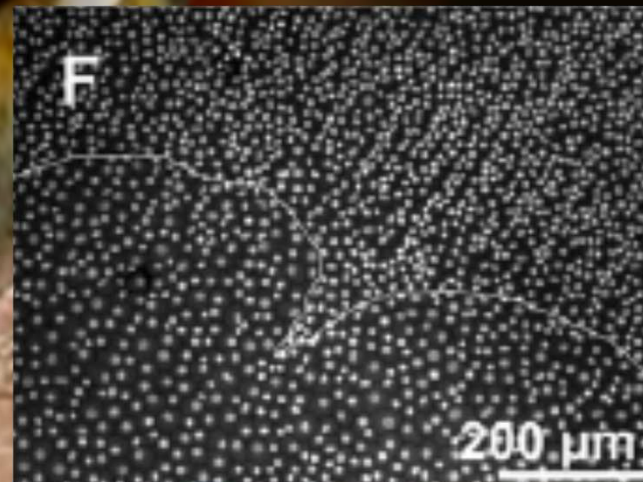
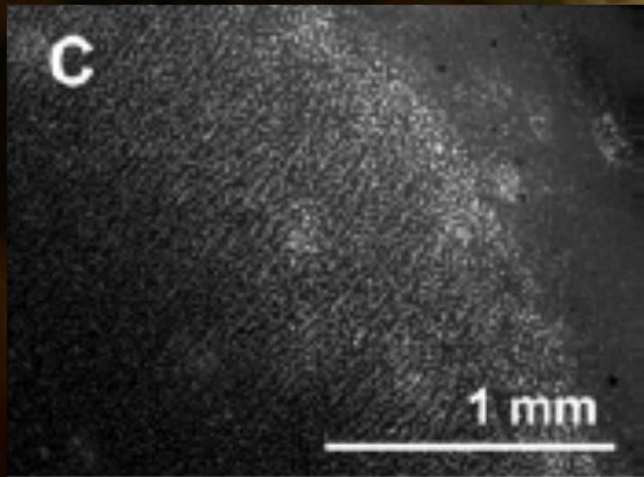
\* Hassell-Henle bodies

➤ Cells clusters



- **Radial rows (periferia)**

- Occupano circa  $86\% \pm 24\%$  della circonferenza della cornea;
- Hanno un aumentato polimorfismo;
- Hanno nuclei allungati;





febbraio 2012

*Ophthalmology*. 2012 February ; 119(2): 256–260. doi:10.1016/j.opthta.2011.07.032.

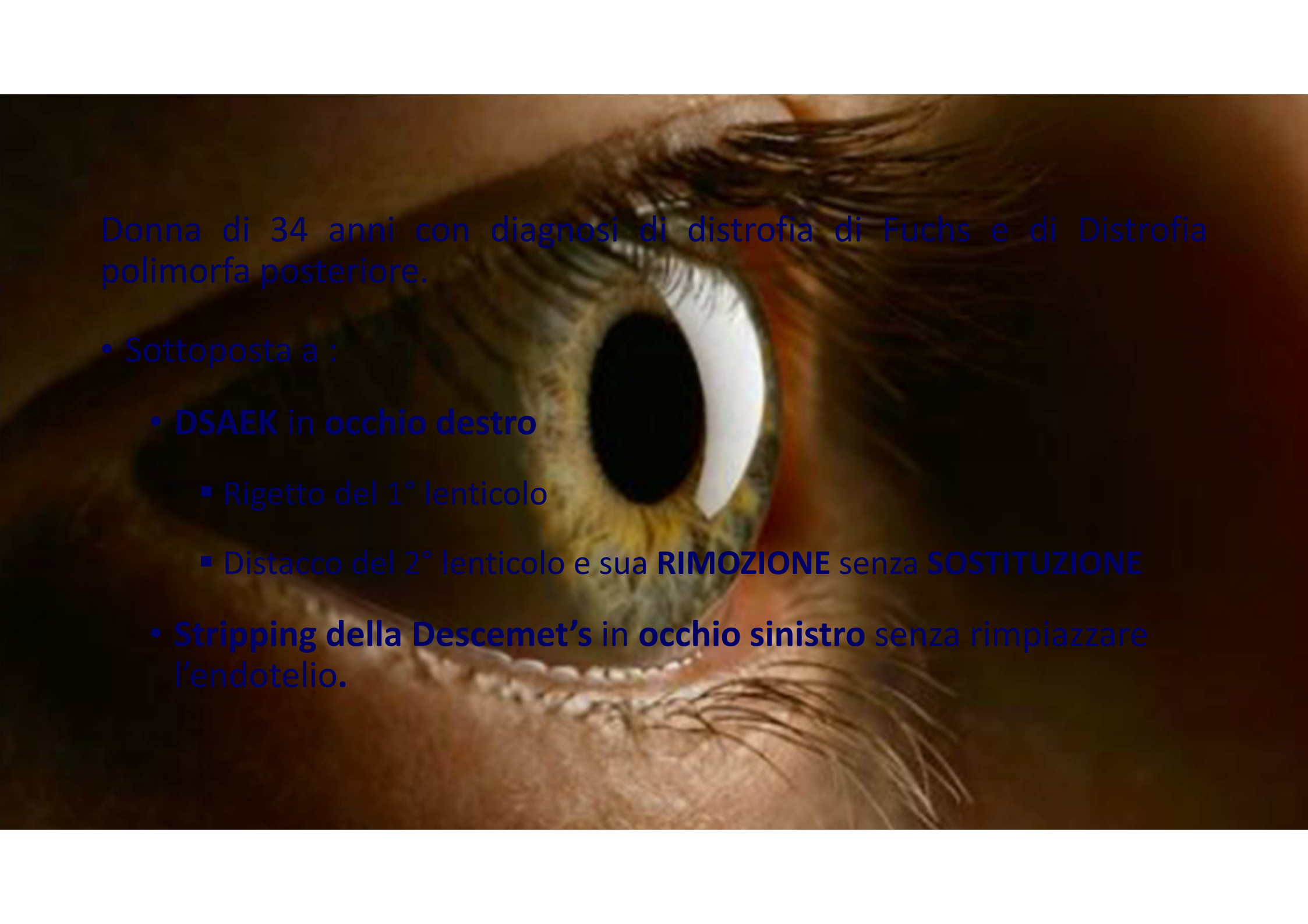
## **Spontaneous Corneal Clearance after Descemet's Stripping Without Endothelial Replacement**

Rupa D. Shah, MD<sup>1</sup>, J. Bradley Randleman, MD<sup>1</sup>, and Hans E. Grossniklaus, MD, MBA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

<sup>2</sup>Department of Pathology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

*<<...Il primo caso di spontanea trasparenza corneale con ripopolamento endoteliale dopo stripping della Descemet senza trapianto di cellule endoteliali di un donatore...>>*



Donna di 34 anni con diagnosi di distrofia di Fuchs e di Distrofia polimorfa posteriore.

- Sottoposta a :

- **DSAEK in occhio destro**

- Rigetto del 1° lenticolo

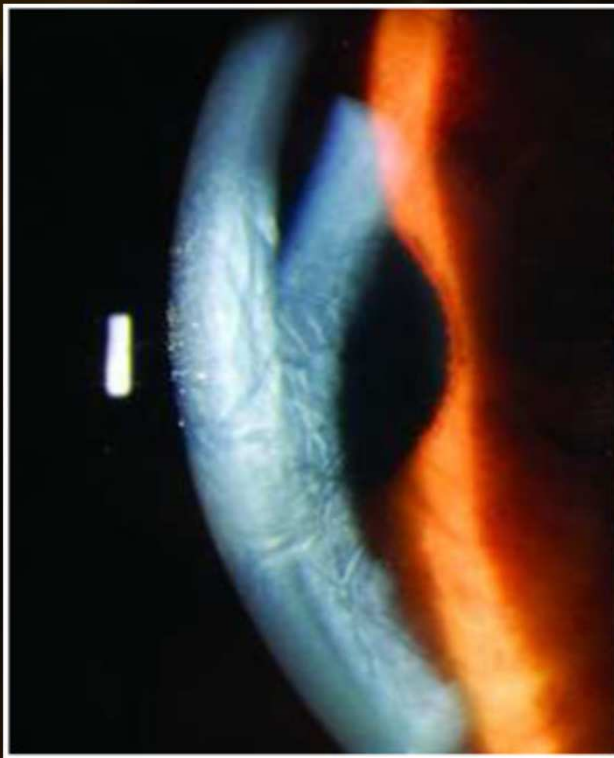
- Distacco del 2° lenticolo e sua **RIMOZIONE** senza **SOSTITUZIONE**

- **Stripping della Descemet's in occhio sinistro** senza rimpiazzare l'endotelio.

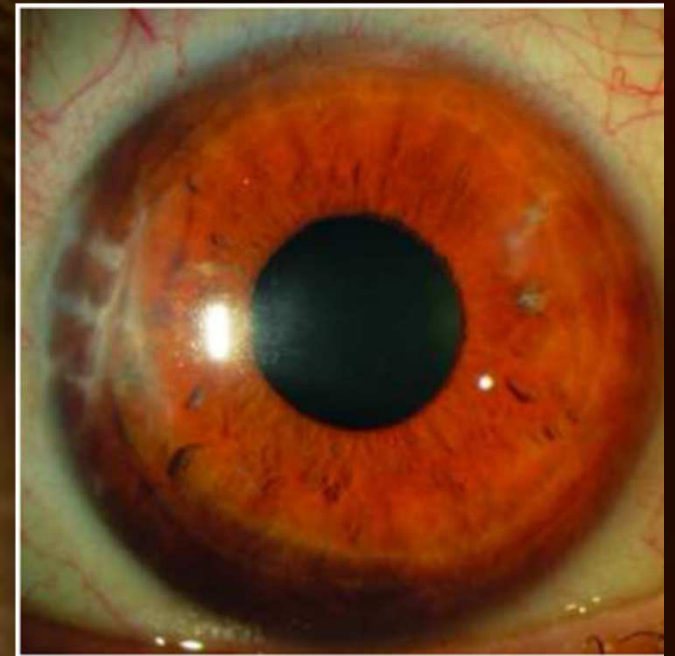


## Occhio destro

Dopo 2 mesi : Distacco periferico del lembo con cornea trasparente nel punto di distacco a confronto del persistente edema nella regione di adesione.



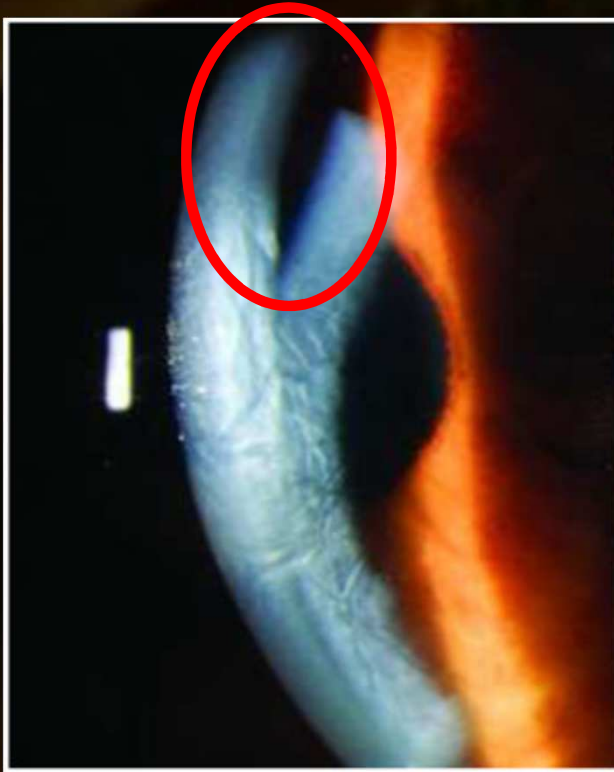
Dopo 3 mesi : La cornea è abbastanza chiara e il lenticolo appare completamente staccato e viene rimosso senza sostituzione.



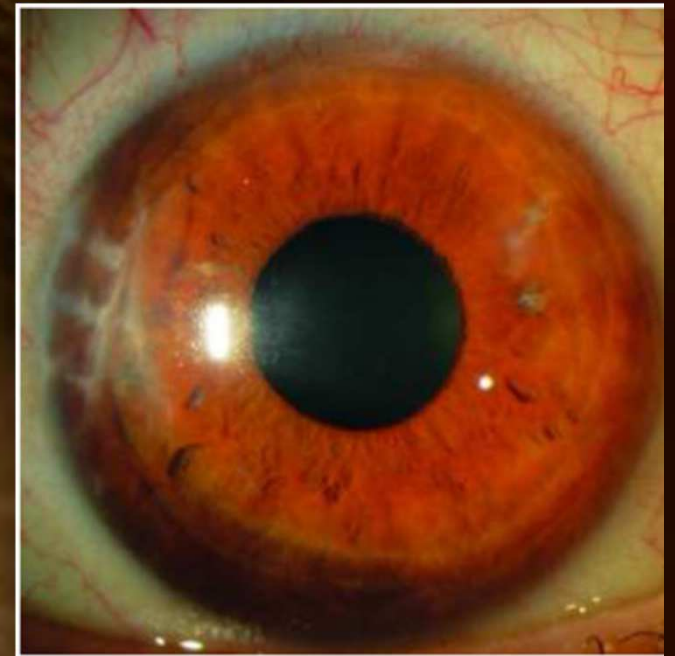
Dopo 5 mesi : La cornea è diventata completamente trasparente e la visione è notevolmente migliorata.

## Occhio destro

Dopo 2 mesi : Distacco periferico del lembo con cornea trasparente nel punto di distacco a confronto del persistente edema nella regione di adesione.



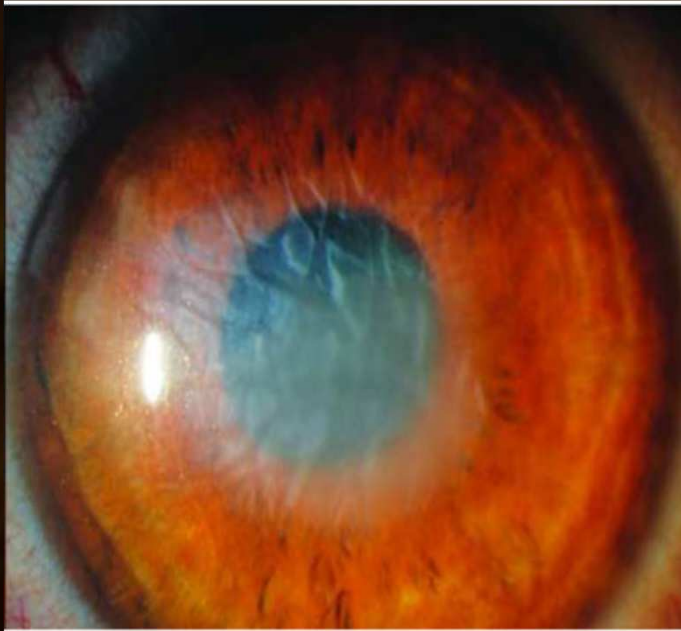
Dopo 3 mesi : La cornea è abbastanza chiara e il lenticolo appare completamente staccato e viene rimosso senza sostituzione.



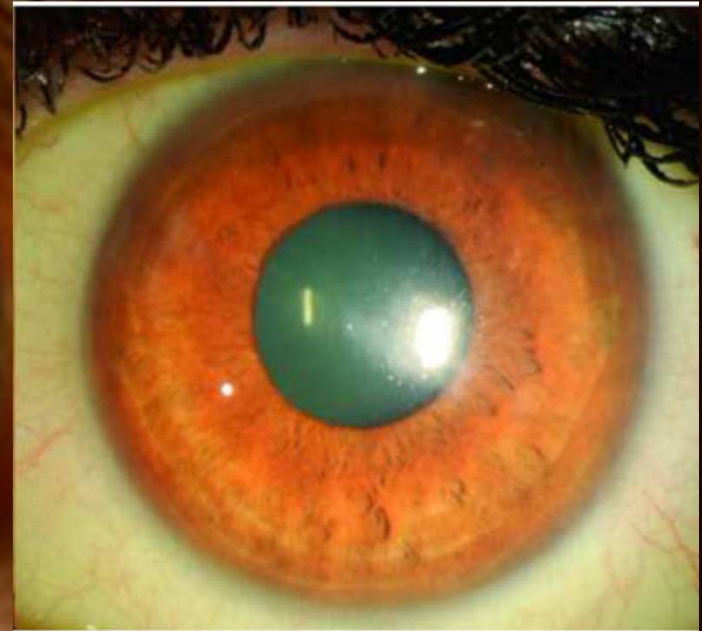
Dopo 5 mesi : La cornea è diventata completamente trasparente e la visione è notevolmente migliorata.



## Occhio sinistro



Dopo 3 Mesi : Zona di trasparenza periferica con evidente residuo edema centrale.



Dopo 6 Mesi: completa risoluzione dell'edema centrale, con zona profonda paracentrale di opacità stromale nel punto finale corrispondente alla ripopolazione delle cellule endoteliali.



Published online 2015 Sep 17. doi: [10.1371/journal.pone.0138076](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138076)

## Recovery of Corneal Endothelial Cells from Periphery after Injury

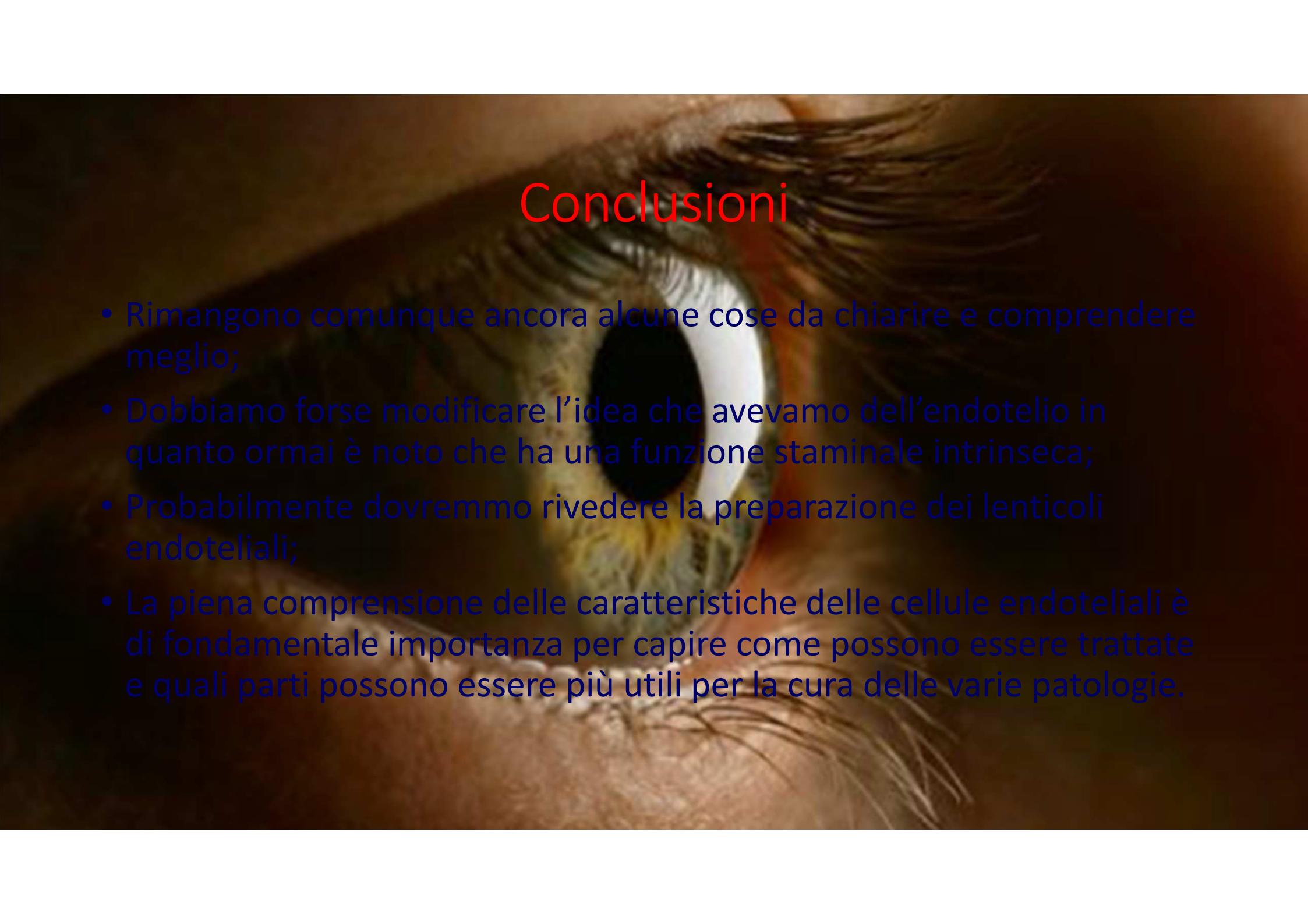
[Sang Ouk Choi](#),<sup>1</sup> [Hyun Sun Jeon](#),<sup>2</sup> [Joon Young Hyon](#),<sup>2,3</sup> [Yun-Jung Oh](#),<sup>2</sup> [Won Ryang Wee](#),<sup>3</sup> [Tae-young Chung](#),<sup>4</sup> [Young Joo Shin](#),<sup>1,\*</sup> and [Jeong Won Kim](#)<sup>5</sup>

Alexander V. Ljubimov, Editor

**Table 1. Clinical cases of unilateral chemical eye injury.**

|                                                 | Case 1                        | Case 2                          | Case 3                         |
|-------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Age (years)                                     | 64                            | 34                              | 71                             |
| Gender                                          | Male                          | Male                            | Female                         |
| Materials causing chemical injuries of eyes     | Sulfuric acid                 | Ethylenediamine (strong alkali) | Gum sensitizer (strong alkali) |
| Severity (Pfister and Hughes classification)    | Grade IV                      | Grade IV                        | Grade IV                       |
| Paracentesis and irrigation of anterior chamber | Performed                     | Performed                       | Performed                      |
| Limbal stem cell deficiency                     | Partial (1/2 of total limbus) | Partial (1/2 of total limbus)   | Total                          |
| Limbal autograft from the contralateral eye     | Performed                     | Performed                       | Performed                      |
| Last visual acuity                              | 20/30                         | 20/40                           | 20/40                          |



A close-up photograph of a human eye, looking directly at the camera. A thin, vertical red line is drawn through the center of the pupil, extending from the top to the bottom of the frame. The iris is a light brown color, and the surrounding skin and eyelashes are visible.

## Conclusioni

- Rimangono comunque ancora alcune cose da chiarire e comprendere meglio;
- Dobbiamo forse modificare l'idea che avevamo dell'endotelio in quanto ormai è noto che ha una funzione staminale intrinseca;
- Probabilmente dovremmo rivedere la preparazione dei lenticoli endoteliali;
- La piena comprensione delle caratteristiche delle cellule endoteliali è di fondamentale importanza per capire come possono essere trattate e quali parti possono essere più utili per la cura delle varie patologie.



*Grazie per l'attenzione*

