

Complicações primárias da interface do 'flap' de LASIK

LASIK interface primary complications

Renata Loures Bueno de Moraes¹, Vinícius Coral Ghanem², Ramon Coral Ghanem³, Marcony R. Santhiago⁴

RESUMO

Laser in situ Keratomileusis (LASIK) é uma das técnicas mais aceitas na cirurgia refrativa atualmente. Sua previsibilidade, reprodutibilidade, segurança e baixos índices de efeitos colaterais justificam a ampla difusão dessa técnica. Trata-se de um procedimento cirúrgico a laser cujo objetivo consiste na modificação da estrutura corneana, permitindo uma mudança do ponto focal do olho. Dessa forma, é possível corrigir ametropias tais como a miopia, astigmatismo e pequenos graus de hipermetropia. A técnica do LASIK consiste na criação de um flap corneano por meio da utilização de um microcerátomo ou do laser de femtossegundo. Em seguida, é realizada a aplicação do excimer laser sobre o leito estromal com posterior reposicionamento do flap, criando-se uma interface entre as lamelas anterior e posterior da córnea. Apesar das inúmeras vantagens, existem patologias que resultam de complicações primárias da interface do flap, que podem causar confusão no momento do diagnóstico, por possuírem semelhanças quanto à sua apresentação clínica. O objetivo desse trabalho é definir, caracterizar e comparar tais entidades com intuito de facilitar o diagnóstico diferencial dessas patologias evitando a adoção de um tratamento equivocado. Como resultado do estudo, são apresentadas recomendações quanto à conduta nos casos de cada patologia de interface, com investigação por meio da anamnese e exame clínico, a fim de permitir diagnóstico diferencial entre as principais entidades primárias da interface do procedimento LASIK.

Descritores: Ceratomileuse assistida por excime laser in situ/efeitos adversos; Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos/efeitos adversos

ABSTRACT

Laser in situ Keratomileusis (LASIK) is one of the most accepted techniques in refractive surgery today. Its predictability, reproducibility, safety and low incidence of side effects justify the wide diffusion of this technique. This is a laser surgical procedure which purpose consists in the modification of corneal structure, allowing a shift of the focal point of the eye. Thus, it is possible to correct refractive errors such as myopia, astigmatism and small degrees of hyperopia. The LASIK technique creates a corneal flap interface with the use of a microkeratome or femtosecond laser. Then, excimer laser is applied on the stroma bed followed by repositioning of the flap, creating an interface between the anterior and posterior corneal lamella. Despite the numerous advantages there are pathologies that originate from primary complications of the interface which can caused confusion during diagnosis because they have similarities in their clinical presentation. The aim of this work is to define, characterize and compare those entities with the intention of making the diagnosis easier so that there is appropriate conduct. As result, this study presents recommendations for the management of each kind of interface disease through investigation by medical history and physical examination, in order to allow differential diagnosis between the main primary entities of the LASIK procedure interface.

Keywords: Keratomileusis, laser in situ/adverse effects; Ophthalmological surgical procedures/adverse effects

¹ Fellow de Córnea e Cirurgia Refrativa no Hospital de Olhos Sadalla Amin Ghanem, SC, Brasil;

^{2,3} Oftalmologista do Hospital de Olhos Sadalla Amin Ghanem, SC, Brasil;

⁴ Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 08/12/2014 - Aceito para publicação em 23/01/2015

INTRODUÇÃO

Laser in situ keratomileusis (LASIK) é considerado um procedimento padrão, seguro e eficaz indicado, principalmente para a correção de baixas e médias ametropias. No entanto, como em qualquer procedimento cirúrgico, complicações são descritas e devem ser conduzidas de acordo com protocolos e conhecimentos científicos adquiridos pelo especialista. As complicações de interface são entidades que podem ocorrer devido ao espaço criado entre o *flap* e o estroma corneano permitindo, desse modo, o acúmulo de fluidos ou células que podem promover processos bioquímicos, incluindo uma reorganização e acúmulo celular⁽¹⁾.

A interface do LASIK pode ser acometida por causas infecciosas e inflamatórias, causando diferentes tipos de opacidades. Dentre as principais causas primárias inflamatórias podemos destacar a ceratite lamelar difusa (DLK), ceratite induzida por pressão estromal (PISK), crescimento epitelial e a ceratite tóxica central (CTK). Tais complicações podem surgir de diversas etiologias cujas apresentações clínicas podem se sobrepor. Restos de interface podem também estar presentes, assim como depósitos derivados de diversas fontes orgânicas e inorgânicas que podem ser confundidos com distúrbios graves, resultando em diagnósticos e tratamentos errôneos. A diferenciação entre estas entidades é crítica para o diagnóstico apropriado, tratamento e os resultados visuais finais. Embora existam semelhanças iniciais, a anamnese minuciosa, com descrição detalhada dos sinais e sintomas, tempo e aparecimento do quadro clínico, concomitante a um exame direcionado, promove um aumento significativo para o diagnóstico inicial correto e, dessa forma, iniciar o protocolo de tratamento de acordo com a patologia. Nos casos de sobreposição entre as doenças, deve ocorrer o acompanhamento frequente no pós-operatório imediato, para que desse modo, possa permitir um diagnóstico preciso e instituir as modificações necessárias no tratamento.

Entre as complicações de interface, a DLK é a entidade mais comum e a ceratite infecciosa, geralmente é a patologia mais severa^(2,3). A distinção entre a forma infecciosa e a inflamatória é o primeiro passo para o correto tratamento e recuperação visual do paciente. Alguns achados como o acometimento apenas da interface, sem invasão do estroma, além da ausência de edema palpebral, injeção ciliar, precipitados ceráticos ou hipópio, são sugestivos de etiologia inflamatória, já a presença desses sinais associados a sintomas como dor, fotofobia e diminuição da acuidade visual sugerem quadro infeccioso⁽⁴⁾. A epitelização da interface é comumente, a entidade mais fácil de ser diagnosticada e tratada, contudo, pode eventualmente estar associada aos demais distúrbios de interface.

A raridade faz o diagnóstico inicial ser cada vez mais desafiador para os cirurgiões menos experientes.

As complicações de interface podem ter uma aparência focal ou difusa, apresentar-se com ou sem hiperemia conjuntival, com ou sem sensação de corpo estranho e sua duração pode variar de um dia até três a quatro semanas do pós-operatório.

É importante determinar o diagnóstico rapidamente, porque a conduta adequada pode ser distinta inclusive, dependendo da etiologia, pode ser exatamente contrária ao tratamento correto.

Ceratite Lamelar Difusa (DLK) ou Síndrome da Areia do Saara

A ceratite lamelar difusa é uma das complicações pós-operatórias mais comuns do procedimento LASIK. Foi descrita ini-

cialmente por Robert Maddox na ASCRS, em 1996, e publicada por Smith e Maloney, em 1998, sendo definida como uma condição inflamatória, caracterizada por uma reação granular fina, branco-acinzentada com presença de células sanguíneas que se coalescem entre o *flap* e o leito estromal, com início nos primeiros dias do procedimento⁽²⁾. O exame que confirma a presença de células inflamatórias entre a interface e o estroma corneano é a microscopia confocal⁽⁵⁾. Essa inflamação inespecífica está fortemente relacionada com defeitos intraepiteliais⁽⁶⁾ e tem sido associada a múltiplos fatores desencadeantes⁽⁷⁾. No entanto, na maioria dos casos, especialmente em DLK epidêmica, têm sido associadas à presença de endotoxinas bacterianas^(2,8,9), secreções glandulares meibomianas e infiltrados imunes periféricos, atopia, defeitos epiteliais iatrogênicos ou resultantes de problemas durante o processo de esterilização de instrumentos, relacionados por exemplo com luvas e canetas de marcação cirúrgicas. Finalmente, a DLK é provavelmente o resultado de fatores de risco endógenos do paciente em resposta a exposição exógena⁽¹⁰⁾, porém casos isolados de DLK idiopáticos também foram observados esporadicamente⁽¹¹⁾. No entanto, se vários casos ocorrerem em um curto período de tempo, deverá ser tomado precauções para avaliar o processo de esterilização^(2,8). O aparecimento tardio da DLK também foi descrito na literatura⁽¹²⁾, contudo, a maioria destes casos provavelmente possui um fator causal específico. A ceratite lamelar difusa pode manifestar-se como dor ocular, fotofobia, sensação de corpo estranho e diminuição da acuidade visual.

Existem diversas classificações propostas para a gravidade e o tratamento do quadro. De acordo com Linerberger, a DLK é dividida, quanto à sua apresentação clínica, em quatro fases⁽¹⁰⁾(figura 1):

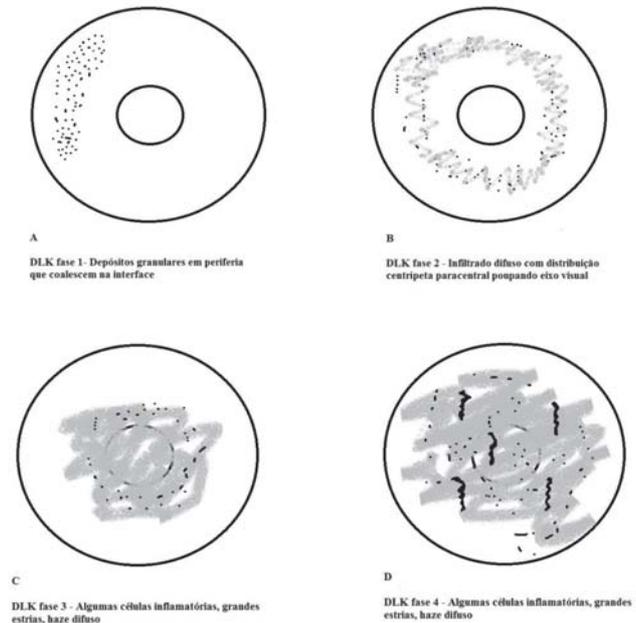


Figura 1: Classificação da DLK

A ceratite lamelar difusa parece ser ligeiramente mais comum com o uso do laser de femtossegundo quando comparado ao microcerátomo para a confecção do *flap*. Estudos têm demonstrado que altos níveis de energia do laser tem como consequência uma lesão tecidual induzida pela fotodisrupção,

causando acúmulo de bolhas de gás que podem levar a um aumento da resposta inflamatória da DLK. No entanto, a maioria desses casos parece ser leve e resolvido com tratamento adequado sem maiores complicações^(13,14,15).

A conduta na ceratite lamelar difusa se baseia no uso de esteroides, sendo tal etiologia altamente sensível a esse medicamento. São utilizados esteroides tópicos para casos leves e uma combinação de esteroides tópicos e orais em casos moderados^(2,15,16). Muitos cirurgiões defendem o uso de esteroides por via oral nas fases 2 e 3 da DLK, associado com levantamento e irrigação do *flap* para fase 2 e que não estão respondendo rapidamente ao tratamento e todos os casos na fase 3^(2,15,16). Para o estágio 4, os esteroides também podem ser utilizados no intuito de minimizar a densidade da cicatriz e parcialmente efetivos, mas o levantamento do *flap* é controverso^(10,15). Alguns cirurgiões defendem a elevação cautelosa do *flap* e irrigação para remover toxinas, mas tal conduta deve ser realizada com extremo cuidado e devem ser tomadas medidas para evitar a perda de tecido, por isso, alguns autores defendem não levantar o *flap* neste estágio⁽¹⁰⁾.

A acuidade visual não corrigida e corrigida após o tratamento da DLK geralmente é boa^(2,8,11). No entanto, tal resultado pode ser equivocado, já que a DLK parece afetar a qualidade visual e de sensibilidade ao contraste mais do que as medidas de acuidade de Snellen absolutas⁽¹⁷⁾.

A ceratite lamelar difusa, frequentemente induz uma leve a moderada hipermetropia após a sua resolução, com astigmatismo, tanto regular como irregular, especialmente no estágio 4⁽¹⁷⁾. Se a ametropia persistir for significativa, os pacientes podem se submeter novamente ao tratamento, sem risco aumentado de desenvolver DLK em um segundo tempo. Para a fase 4, o retratamento, ainda pode ser justificado se o erro refracional não for irregular, mas nesses casos, a ablação de superfície é uma opção melhor do que o levantamento do *flap* pelas razões acima mencionadas.

Ceratopatia Estromal Induzida por Pressão (PISK)

A PISK é uma entidade da interface que se apresenta como uma opacidade corneana, ocorrendo geralmente semanas ou meses após o LASIK, estando associada com pressões intraoculares elevadas e piora após o tratamento com esteroides. Existem evidências de que tal patologia é o resultado da dinâmica de fluidos anormais que ocorre na córnea após tal procedimento⁽¹⁸⁾. É um importante diagnóstico diferencial com as patologias de interface, já que tal patologia pode simular o quadro clínico das demais ceratites inflamatórias e ter como consequência uma perda visual significativa mesmo em pacientes sem comorbidades associadas.

O tratamento com esteroides pode resultar em um aumento da pressão intraocular, com consequente acúmulo de fluido na interface. A quantidade de fluido presente pode ser relativamente pequena, o que resulta na opacificação difusa da interface, sobrepondo-se também no estroma corneano⁽¹⁹⁾, ou pode ser um quadro mais pronunciado, resultando em um fluido visível à biomicroscopia óptica que separa o *flap* anterior do leito residual posterior⁽²⁰⁾. Quando comparada às demais complicações da interface, a PISK parece ser uma entidade mais difícil de diagnosticar, devido à terminologia confusa presente na literatura e à grande variedade de formas de apresentação ao exame físico. Em relação à nomenclatura, vários nomes foram dados a diversas manifestações desta entidade, resultando em confusão nos critérios diagnósticos, tornando-os diversas vezes

equivocados. Entre os termos mais comuns se encontram, ceratite estromal induzida por pressão (PISK)⁽¹⁹⁾, ceratite de interface induzida por pressão⁽²¹⁾ e síndrome do fluido da interface⁽²²⁾. “Ceratitis” é um termo impróprio na definição de tal entidade, já que durante as avaliações com microscopia confocal foi demonstrado que não houve inflamação real dos ceratócitos presentes em tal complicação⁽²³⁾. O termo “síndrome do fluido de interface” é tecnicamente correto, no entanto, a síndrome do fluido de interface pode ocorrer a partir de uma diversidade de mecanismos independente da resposta aguda de esteroides no início do pós-operatório. Muitos especialistas referem que tal termo implica no fato de que o fluido presente na interface é facilmente visível. Portanto, embora o uso de tal definição seja coerente, a recomendação seria evitar o uso rotineiro desse termo quando o intuito for de transmitir informações sobre esta entidade, que ocorre no pós-operatório imediato com a associação de corticoides, podendo apresentar-se com ou sem fluido na interface notável através do exame de biomicroscopia óptica. Recentemente, Turtas e Cursiefen⁽²⁴⁾ criaram o termo “ceratite estromal induzida por pressão”, que mantém o termo “PISK”, sendo tal abreviação a mais utilizada, enquanto também é transmitida com precisão e de forma mais eficaz a etiologia da doença. A variabilidade significativa da apresentação, a partir da visualização de opacidades difusas da interface no exame físico, demonstrando a presença do fluido, requer diligência no estabelecimento do diagnóstico, diferenciando esta condição de DLK e iniciar uma estratégia de tratamento adequado. O grau de acúmulo de fluidos da interface subestima o verdadeiro valor da pressão intraocular (PIO), quando aferido utilizando o método padrão da medida da pressão ocular. Tal fato ocorre devido ao efeito de amortecimento da interface, quando na realidade a PIO é mais elevada do que aquela obtida pelo tonômetro. Portanto, qualquer aumento da pressão intraocular após LASIK merece uma investigação e um acompanhamento criterioso. Sempre que as medidas da PIO forem realizadas através de métodos convencionais com resultados suspeitos, alternativas devem ser tentadas com o intuito de determinar uma PIO mais fidedigna, incluindo medições de PIO em regiões periféricas da córnea com aplanagem pelo tonômetro de Goldmann ou tonopen⁽²⁵⁾. A tonometria de contorno dinâmico (ex: tonômetro de Pascal) pode também ser utilizada para avaliar de forma fidedigna a PIO, já que tem demonstrado ser relativamente resistente às mudanças biomecânicas e paquimétricas da córnea após LASIK⁽²⁶⁾. A conduta apropriada de tal complicação inclui a suspensão do uso de esteroides e início de medicamentos tópicos antiglaucomatosos, com o intuito de reduzir a PIO e resolver o acúmulo de fluidos^(19,20). Se o diagnóstico é identificado precocemente e uma conduta é seguida de forma adequada, os pacientes geralmente se recuperam bem e sem perda de acuidade visual corrigida⁽¹⁹⁾. Caso contrário, uma grave perda da acuidade visual central pode ocorrer⁽²⁰⁾.

Crescimento Epitelial

O crescimento epitelial é uma complicação pouco frequente, observada em aproximadamente 1 a 2% dos casos ocorrendo, normalmente, nas primeiras três semanas de pós-operatório. Ocorre devido à migração de células epiteliais, originalmente de fora do *flap*, que invadem a interface *flap*/estroma concentrando-se na extremidade periférica da córnea (figura 2). Embora o crescimento epitelial tenda a ser autolimitado, ocasionalmente pode haver aumento desse crescimento celular promovendo ceratólise estromal e astigmatismo irregular⁽²⁶⁾. Na maioria dos casos, o crescimento epitelial se encontra fora do eixo

visual, sendo possível somente a observação do quadro sem a necessidade de tratamento⁽²⁷⁾. Fatores de risco foram associados com tal entidade, como a presença de incisões corneanas prévias (pós-ceratotomia radial ou transplante), reoperação com elevação do *flap*, especialmente em fases tardias, além das correções hipermetrópicas devido à maior ablação na margem do *flap*.

O crescimento epitelial pode ser classificado em relação à sua gravidade em⁽²⁸⁾:

Grau 1: pouca espessura, com linha demarcatória a menos de 2mm da borda do *flap*, normalmente não progressiva e que não necessita de tratamento;

Grau 2: extensão maior que 2mm, sem linha demarcatória, facilmente identificada ao exame, associada à elevação das bordas do *flap*. Deve ser acompanhada e o tratamento planejado se houver progressão dentro de duas a três semanas;

Grau 3: espessura multicelular, localizada a mais de 2 mm das bordas do *flap*, sendo caracterizadas por áreas esbranquiçadas de células epiteliais necróticas e bordas do *flap* enrugadas, erosadas e espessadas que, normalmente progridem para *melting* secundário à liberação de collagenases pelas células necróticas. Pode ocorrer *haze* confluyente e descolamento do *flap* do seu leito.

Em alguns casos como extensão da lesão no eixo visual e para a borda pupilar, elevação focal do *flap*, elevação focal da borda do *flap*, diminuição da acuidade visual, aumento do *glare*, indução de astigmatismo irregular, sensação de corpo estranho e presença localizada de *melt* no *flap* corneano, o tratamento pode ser necessário de acordo com a causa⁽²⁹⁾.

A incidência primária do crescimento epitelial está associada com o crescimento interno devido ao uso do microcerátomo mecânico quando em comparação com o laser de femtossegundo para a criação do *flap*^(30,31) e, o uso de lentes de contato após o retratamento no LASIK está associado a um aumento de sua incidência⁽³²⁾. Recentemente Wilson e Santhiago descreveram uma técnica de levantamento de *flap* pós-LASIK por femtossegundo que diminui de maneira significativa o risco de crescimento epitelial^(33,34).

A maioria dos casos é leve e com poucas manifestações clínicas, tendo como conduta a observação do quadro. Quando necessário, o tratamento cirúrgico inicial do crescimento epitelial é realizado com a elevação do *flap*, remoção de células epiteliais da superfície posterior do *flap* e do leito estromal com uma lâmina ou instrumento similar, e reposição do *flap* sem suturas ou tecidos adesivos⁽²⁹⁾. Caso ocorram episódios recorrentes de crescimento epitelial, medidas adicionais são normalmente realizadas, incluindo a sutura do *flap*⁽³⁵⁾ (figura 3), cola de fibrina⁽³⁶⁾ ou tratamento com *yag laser*⁽³⁷⁾.

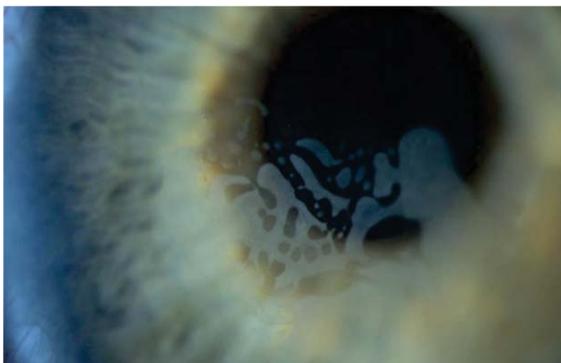


Figura 2: Presença de invasão epitelial se estendendo de forma centrípeta pela interface do *flap*

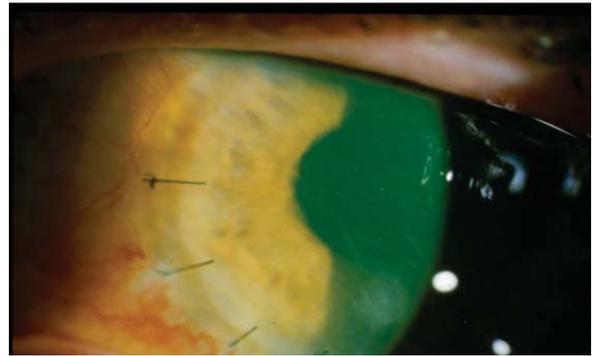


Figura 3: Sutura de flap após ser realizado a remoção de células epiteliais na região de interface

Ceratopatia Tóxica Central (CTK)

A ceratopatia tóxica central é uma doença rara, aguda, apresentando-se como opacificação estromal central, dobras estromais profundas e aplanamento da região central corneana gerando uma hipermetropia. Normalmente, tal etiologia ocorre entre três e nove dias após o procedimento LASIK sem intercorrências. A patologia não se restringe a interface do *flap*, e a localização das opacidades e das cicatrizes são mais proeminentes nas áreas onde ocorreu maior concentração do laser durante o tratamento. Sua etiologia é desconhecida, podendo estar relacionada com a degradação enzimática dos ceratócitos⁽³⁸⁾. Ao exame de microscopia confocal foi observado ativação dos ceratócitos sem células inflamatórias, com perda dos mesmos no leito estromal e gradual repovoamento local⁽³⁹⁾. A CTK não piora com o tempo, ao contrário da maioria das outras entidades, porém, determinadas características apresentam semelhanças com outras condições inflamatórias mais graves, incluindo a DLK. Não obstante as características clínicas se sobrepõem, principalmente na fase 4 da DLK, logo é necessário um diagnóstico correto, já que a conduta é distinta⁽²⁸⁾.

A CTK tem um início agudo e quase sempre indolor, ao contrário da DLK que, na maioria dos casos, tem ao menos uma sensação de corpo estranho e progride ao longo do tempo caso não seja instituído o tratamento correto. A ceratopatia tóxica central é autolimitada e o tratamento pode não ser suficiente para resolução do quadro clínico⁽³⁸⁾. Embora alguns autores defendam o uso agressivo de esteroides tópicos⁽⁴⁰⁾, ou elevação e irrigação do *flap*⁽⁴¹⁾, a maioria acredita que, a intervenção cirúrgica não contribui com a melhora do quadro, e pode inclusive, piorar os resultados finais⁽³⁸⁾. A recuperação na maioria dos pacientes é boa, porém opacidade corneana e alterações significativas da acuidade visual podem permanecer⁽²⁸⁾.

CONCLUSÃO

A opacidade na interface do LASIK pode ser de causa infecciosa ou inflamatória, sendo essa distinção o primeiro passo para o correto tratamento e recuperação visual do paciente. A DLK é uma condição inflamatória, que apresenta como fator de risco os defeitos epiteliais, ocorrendo nos primeiros cinco dias de pós-operatório, diferentemente da ceratite infecciosa que costuma ser mais tardia. As opacidades são mais difusas podendo se associar com discreto *flare* ou raras células presentes na câmara anterior e sua resposta ao tratamento com corticoides é dramática.

A CTK é uma entidade clínica de aparecimento precoce que simula a DLK, principalmente em seu estágio 4, porém esta não evolui ao longo do tempo, diferente da DLK que demora mais tempo para se tornar um quadro similar ao da CTK. Por fim, a PISK tem início em torno de duas semanas mostrando que a medida da pressão intraocular é de fundamental importância no pós-operatório do LASIK e o corticoide deve ser prontamente interrompido caso ela esteja elevada.

As entidades de interface muitas vezes se apresentam com sobreposição de características clínicas, mas com mecanismos distintos e condutas diversificadas (tabela 1). O especialista deve estar atento a essas características específicas, que o orientam rapidamente para o diagnóstico apropriado e conduta otimizada, logo a realização de uma anamnese cuidadosa concomitante ao exame clínico direcionado torna-se imperativo.

Tabela 1
Coduta nas etiologias da interface após LASIK

Etiologia	Intervenção primária	Intervenção secundária	Condutas e estratégias incorretas
DLK	Corticoides	Elevação e irrigação do flap	Falta de uso de corticoides
PISK	Suspender o uso de corticoides	Medicamentos antiglaucomatosos tópicos	Uso contínuo de corticoides
CTK	Observação	Observação	Elevação do <i>flap</i>
Crescimento Epitelial	Observação caso ocorra na periferia do <i>flap</i>	Elevação do <i>flap</i> /remoção de células/sutura do <i>flap</i> ou cola de fibrina	Observação caso ocorra a visualização de um crescimento epitelial que tenha critérios para intervir cirurgicamente

DLK = ceratopatia lamelar difusa; PISK = ceratopatia estromal induzida por pressão; CTK = ceratopatia tóxica central

REFERÊNCIAS

- Knorz MC. Complications of refractive excimer laser surgery. *Ophthalmologie*. 2006; 103(3):192-8.
- Stulting RD, Randleman JB, Couser JM, Thompson KP. The epidemiology of diffuse lamellar keratitis. *Cornea*. 2004;23(7):680-8.
- Llovet F, de Rojas V, Interlandi E, Martín C, Cobo-Soriano R, Ortega-Usobiaga J, et al. Infectious keratitis in 204 586 LASIK procedures. *Ophthalmology*. 2010;117(3):232-8.
- Chang MA, Jain S, Azar DT. Infections following laser in situ keratomileusis: an integration of the published literature. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(3):269-80.
- Buhren J, Baumeister M, Cichocki M, Kohnen T. Confocal microscopic characteristics of stage 1 to 4 diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(8):1390-9.
- Shah MN, Misra M, Wihelmus KR, Koch DD. Diffuse lamellar keratitis associated with epithelial defects after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26(9):1312-8.
- Gritz DC. LASIK interface keratitis: epidemiology, diagnosis and care. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(4):251-5.
- Holland SP, Mathias RG, Morck DW, Chiu J, Slade SG. Diffuse lamellar keratitis related to endotoxins released from sterilizer reservoir biofilm. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1227-33.
- Yuhan KR, Nguyen L, Wachler BS. Role of instrument cleaning and maintenance in the development of diffuse lamellar keratitis. *Ophthalmology*. 2002;109(2):400-3.
- Linebarger EJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Diffuse lamellar keratitis: diagnosis and management. *J Cataract Refract Surg*. 2000; 26(7):1072-7.
- Wilson SE, Ambrosio R Jr. Sporadic diffuse lamellar keratitis (DLK) after LASIK. *Cornea*. 2002;21(6):560-3.
- Kymionis GD, Diakonou VF, Bouzoukis DI, Lampropoulou I, Pallikaris AI. Idiopathic recurrence of diffuse lamellar keratitis after LASIK. *J Refract Surg*. 2007;23(7):720-1.
- Binder PS. One thousand consecutive IntraLase laser in situ keratomileusis flaps. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(6):962-9.
- Moshirfar M, Gardiner JP, Schliesser JA, Espandar L, Feiz V, Mifflin MD, Chang JC. Laser in situ keratomileusis flap complications using mechanical microkeratome versus femtosecond laser: retrospective comparison. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(11):1925-33.
- Hoffman RS, Fine IH, Packer M. Incidence and outcomes of LASIK with diffuse lamellar keratitis treated with topical and oral corticosteroids. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(3):451-6.
- MacRae SM, Rich LF, Macaluso DC. Treatment of interface keratitis with oral corticosteroids. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(3):454-461.
- Javaloy J, Alió JL, El Kady B, Muñoz G, Barraquer RI, Maldonado MJ. Refractive outcomes and quality of vision related to an outbreak of diffuse lamellar keratitis. *J Refract Surg*. 2011;27(11):804-10.
- Lee V, Sulewski ME, Zardi A, Nichols CW, Bunya VY. Elevated intraocular pressure induced interlamellar stromal keratitis occurring 9 years after laser keratomileusis. *Cornea*. 2012;31(1):87-9.
- Belin MW, Hannush SB, Yau CW, Schultze RL. Elevated intraocular pressure-induced interlamellar stromal keratitis. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1929-33.
- Hamilton DR, Manche EE, Rich LF, Maloney RK. Steroid-induced glaucoma after laser in situ keratomileusis associated with interface fluid. *Ophthalmology*. 2002;109(4):659-65.
- Nordlund ML, Grimm S, Lane S, Holland EJ. Pressure-induced interface keratitis: a late complication following LASIK. *Cornea*. 2004;23(3):225-34.
- Dawson DG, Schmack I, Holley GP, Waring GO III, Grossniklaus HE, Edelhauser HF. Interface fluid syndrome in human eye bank corneas after LASIK: causes and pathogenesis. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1848-59.
- Kurian M, Shetty R, Shetty BK, Devi SA. In vivo confocal microscopic findings of interlamellar stromal keratopathy induced by elevated intraocular pressure. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(9):1563-16.
- Tourtas T, Cursiefen C. "PISK-itis" or "PISK-opathy"? *Cornea*. 2011;31(2):107.

25. Wheeldon CE, Hadden OB, Niederer RL, McGhee CN. Presumed late diffuse lamellar keratitis progressing to interface fluid syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(2):322-326.
26. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, Sanderson JP, Roberts CJ. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(1):39-47.
27. Asano-Kato N, Toda I, Hori-Komai Y, Nakano Y, Dogru M, Tsubota K. Histopathological findings of epithelial ingrowth after laser in situ keratomileusis. *Cornea.* 2005;24(2):130-4.
28. Hazin R, Daoud YJ, Khalifa YM. What is central toxic keratopathy syndrome if it is not diffuse lamellar keratitis grade IV? *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010;17(1):60-2.
29. Wang MY, Maloney RK. Epithelial ingrowth after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(6):746-51.
30. Chen S, Feng Y, Stojanovic A, Jankov MR II, Wang Q. IntraLase femtosecond laser vs mechanical microkeratomes in LASIK for myopia: a systematic review and meta-analysis. *J Refract Surg.* 2012;28(1):15-24.
31. Santhiago MR, Kara-Junior N, Waring GO 4th. Microkeratome versus femtosecond flaps: accuracy and complications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25:270-4.
32. Chan CC, Boxer Wachler BS. Comparison of the effects of LASIK retreatment techniques on epithelial ingrowth rates. *Ophthalmology.* 2007;114(4):640-2.
33. Wilson SE, Santhiago MR. Flap dehiscence: rapid and effective technique to limit epithelial ingrowth after LASIK enhancement. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(1):2-4.
34. Santhiago MR, Smadja D, Zaleski K et al. Flap relift for retreatment after femtosecond laser-assisted LASIK. *J Refract Surg.* 2012 Jul;28(7):482-7.
35. Rojas MC, Lumba JD, Manche EE. Treatment of epithelial ingrowth after laser in situ keratomileusis with mechanical debridement and flap suturing. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(7):997-1001.
36. Yeh DL, Bushley DM, Kim T. Treatment of traumatic LASIK flap dislocation and epithelial ingrowth with fibrin glue. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):960-2.
37. Ayala MJ, Alió JL, Mulet ME, De La Hoz F. Treatment of laser in situ keratomileusis interface epithelial ingrowth with neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(4):630-4.
38. Sonmez B, Maloney RK. Central toxic keratopathy: description of a syndrome in laser refractive surgery. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):420-7.
39. Thornton IL, Foulks GN, Eiferman RA. Confocal microscopy of central toxic keratopathy. *Cornea.* 2012;31(8):934-6.
40. Lyle WA, Jin GJ. Central lamellar keratitis. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(4):487-90.
41. Tu KL, Aslanides IM. Surgical intervention in central toxic keratopathy [published online ahead of print March 5, 2012]. *European Journal of Ophthalmology.* doi: 10.5301/ejo.5000155.