

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia "Galileo Galilei"

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

Complicanze infettive dell'ortocheratologia: indagine sulle cheratiti microbiche

Relatore: Prof. Mirko Chinellato

Correlatore: Dott. Antonio Di Gennaro

Laureanda: Campagnolo Giorgia

Matricola: 1226330

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: Cenni di anatomia oculare	5
1.1 Cornea	5
1.2 Film lacrimale	8
CAPITOLO 2: Ortocheratologia	10
2.1 Geometria inversa	12
2.2 Protocollo applicativo	13
2.3 Manutenzione	16
CAPITOLO 3: Complicanze infettive: le cheratiti microbiche	18
3.1 Acanthamoeba	18
3.2 Pseudomonas aeruginosa	27
3.3 Staphylococcus aureus	34
CONCLUSIONI	39
BIBLIOGRAFIA	42

ABSTRACT

Scopo: Questa tesi si presenta come una revisione scientifica. Lo scopo è quello di indagare in modo approfondito le complicanze infettive legate a lenti ortocheratologiche. In particolare, si propone un'indagine sulle cheratiti microbiche causate da *Acanthamoeba*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* correlate alle lenti ortocheratologiche. Il tentativo e la ricerca di costruire maggior chiarezza in merito, è l'obiettivo principale del lavoro svolto.

Metodi di ricerca: Per lo svolgimento di questo lavoro è stata condotta una ricerca bibliografica. Sono stati consultati e sintetizzati numerosi studi e articoli presenti su siti di divulgazione scientifica e banche dati online, tra i quali PubMed, ClinicalKey e MedlinePlus. All'interno di questa indagine sono stati analizzati 18 studi recenti ed aggiornati, di cui 9 relativi alle cheratiti microbiche causate da *Acanthamoeba*, 7 studi relativi alle cheratiti da *Pseudomonas aeruginosa* e 2 studi relativi alle cheratiti da *Staphylococcus aureus*. I testi selezionati sono compresi in uno spazio temporale che inizia nei primi anni duemila e arriva fino ad oggi. Incrociando i risultati di studi differenti è stata delineata una visione d'insieme sull'argomento che raccoglie dati e pareri di ricercatori e professionisti della visione.

Risultati: Tutti gli studi presi in esame convergono nel sostenere che la i fattori di rischi principali per lo sviluppo di cheratiti infettive sono: la particolare geometria, l'utilizzo notturno, l'inadeguata manutenzione delle lenti a contatto, oltre alla scarsa compliance dei portatori e l'esposizione all'acqua contaminata da *Acanthamoeba*.

Conclusioni: Al fine di porre soluzione a questa situazione è essenziale che i professionisti del settore, in primo luogo, valutino accuratamente il possibile portatore e spieghino in modo esauriente tutti i possibili rischi del trattamento ortocheratologico ai pazienti. La totalità degli studi esaminati concordano sull'estrema importanza della figura dello specialista nell'istruire ed educare il portatore di lenti ortocheratologiche alla corretta manutenzione delle lenti e degli accessori correlati. Inoltre, i ricercatori raccomandano fortemente ai portatori di questi ausili di attenersi scrupolosamente alle buone pratiche di igiene delle lenti ortocheratologiche.

INTRODUZIONE

L'ortocheratologia (Ortho-k) è una branca specialistica della pratica contattologica. Ha lo scopo di ridurre un difetto refrattivo attraverso l'applicazione di lenti a contatto rigide gas-permeabili ad uso notturno. Attualmente le lenti ortocheratologiche sono impiegate maggiormente per la compensazione della miopia, poiché numerosi studi hanno mostrato che è uno dei metodi più efficaci per il controllo della progressione miopica nei bambini e negli adolescenti. Infatti, le lenti modificano il profilo corneale del portatore grazie alle proprietà viscoelastiche della cornea, allo scopo di ottenere una cornea oblata così da creare un defocus miopico periferico, il quale rallenta la crescita della lunghezza assiale del bulbo e quindi la miopia.

Nonostante gli evidenti benefici del trattamento in questione, esso non è esente da complicanze, tra cui una delle più pericolose è la cheratite microbica (MK). La cheratite è identificata come un'infezione del tessuto corneale con infiltrazione stromale, causata da un processo infettivo diretto della cornea. In questo elaborato si andranno a discutere le cheratiti microbiche causate da tre diversi patogeni, quali l'Acanthamoeba (protozoo), lo Pseudomonas Aeruginosa (batterio Gram-negativo) e lo Staphylococcus aureus (batterio Gram-positivo). In particolare, verranno esplorati nel dettaglio tutti i microrganismi e tutte le diverse caratteristiche delle cheratiti, come l'eziologia, l'epidemiologia, i segni e i sintomi.

Nel corso della trattazione sono stati consultati e sintetizzati numerosi studi e articoli presenti su siti di divulgazione scientifica e banche dati online, tra i quali PubMed, ClinicalKey e MedlinePlus. All'interno di questa indagine sono stati analizzati 18 studi recenti ed aggiornati, di cui 9 relativi alle cheratiti microbiche causate da Acanthamoeba, 7 studi relativi alle cheratiti da Pseudomonas aeruginosa e 2 studi relativi alle cheratiti da Staphylococcus aureus. I testi selezionati sono compresi in uno spazio temporale che inizia nei primi anni duemila e arriva fino ad oggi. Incrociando i risultati di studi differenti è stata delineata una visione d'insieme sull'argomento che raccoglie dati e pareri di ricercatori e professionisti della visione. È opportuno sottolineare che gli studi considerati riguardano solo delle piccole finestre di osservazione sulle complicanze infettive dell'ortocheratologia. Bisogna quindi valutare i risultati ottenuti in modo relativo e contestualizzato al campione e al disegno di ogni singola ricerca.

CENNI DI ANATOMIA OCULARE

Il sistema visivo è l'insieme delle strutture coinvolte nella creazione dell'immagine del mondo all'interno del nostro cervello. La prima di queste strutture è l'occhio, un organo sensoriale piccolo ma molto complesso. L'occhio riesce ad attingere informazioni sull'ambiente circostante grazie alla luce, la quale per mezzo di un sistema di lenti viene focalizzata sulla retina formando un'immagine capovolta e rimpicciolita, questa viene successivamente trasformata in segnali elettrici a loro volta inviati, attraverso il nervo ottico, al cervello per l'elaborazione e l'interpretazione. Il bulbo oculare si trova all'interno della cavità orbitaria, nella quale sono presenti i muscoli estrinseci dell'occhio, la ghiandola lacrimale, i nervi cranici e i vasi sanguigni. Il globo oculare ha una forma simile ad uno sferoide e pesa approssimativamente 8 gr. ⁽¹⁾

1.1 CORNEA

La cornea costituisce 1/6 della tonaca fibrosa, ovvero la membrana più esterna di cui è costituito l'occhio, oltre ad essa sono presenti: tonaca vascolare e tonaca nervosa. ⁽¹⁾ La tonaca fibrosa è priva di vasi sanguigni ed è composta da cornea e sclera, interconnesse tramite il limbus sclerocorneale. La cornea è una membrana avascolare, a elevata trasparenza e particolarmente ricca di terminazioni nervose. Anteriormente è bagnata continuamente dal film lacrimale, mentre posteriormente circonda la camera anteriore nella quale è contenuto l'umor acqueo. Il metabolismo corneale deriva proprio da questi due elementi; infatti, a causa dell'assenza di vasi sanguigni la cornea non può avere un proprio nutrimento, per cui riceve ossigeno soprattutto mediante il fluido lacrimale, assorbito dall'aria, e il glucosio attraverso l'umor acqueo. È di interesse clinico che la chiusura delle palpebre durante il sonno riduca la quantità di ossigeno che raggiunge la cornea, a questo punto il metabolismo corneale da aerobico diventa anaerobico, con conseguente accumulo di lattato e formazione di edema corneale. Da non trascurare l'apporto nutritivo che deriva comunque dai vasi a livello limbare, i quali oltre al nutrimento servono all'eliminazione delle sostanze di rifiuto della zona periferica della cornea. ⁽²⁾ La cornea è la superficie relativamente più importante per il sistema visivo; infatti, fornisce circa i 2/3 del potere refrattivo dell'occhio (+60 D ⁽¹⁾) e grazie alla sua elevata trasparenza concede il passaggio dei raggi luminosi fino alla retina. ⁽¹⁾ La particolare sensibilità corneale è un meccanismo di protezione di assoluta necessità, visto il ruolo della cornea per il sistema visivo. La cornea è un tessuto riccamente innervato, possiede una tolleranza al dolore notevolmente più bassa rispetto al resto del corpo; infatti, conta all'incirca 16.000 terminazioni nervose/mm². ⁽³⁾

MORFOLOGIA CORNEALE

La cornea presenta un raggio di curvatura considerevolmente inferiore rispetto a quello sclerale (11-12 mm) ⁽⁴⁾, per questo motivo si protrae verso l'esterno rispetto a quest'ultima. Infatti, la superficie corneale anteriore ha una forma convessa con un raggio di curvatura tra 7,06 e 8,66 mm in condizioni normali, maggiore rispetto

a quello della superficie posteriore che misura circa 6,50 mm ⁽⁵⁾ in condizioni normali, la quale si presenta concava. ⁽⁶⁾ La sua curvatura anteriore non è però omogenea e sferica, poiché dal centro verso la periferia tende lentamente ad appiattirsi; infatti, si può considerare clinicamente sferica per quanto riguarda solo i 3 mm relativi alla zona ottica centrale davanti alla pupilla. Da qui si può ottenere un ulteriore valore: l'eccentricità (e), la quale indica il modo in cui il raggio di curvatura aumenta in periferia, imprecisando le informazioni cliniche riguardo la superficie corneale. Essa viene descritta tramite il parametro p-value, di norma orizzontalmente si aggira su un valore di 0,77 (e = 0,48) e verticalmente p-value 0,82 (e = 0,42). ⁽⁷⁾ A questo punto, è possibile descrivere correttamente la cornea come un'elisse prolata. ⁽⁵⁾ La differenza tra le curvature anteriore e posteriore fa in modo che lo spessore tenda ad aumentare linearmente dal centro verso la periferia di un valore compreso tra l'11% e il 19%; risulta essere centralmente circa 0,5 mm arrivando perifericamente a circa 0,7 mm. ⁽⁸⁾ Come accennato precedentemente, la funzione principale della cornea è senza dubbio la sua funzione ottica visto che essa produce i 2/3 del potere diottrico totale, ovvero circa + 43 D su un totale di + 60 D. ⁽⁶⁾ L'indice di rifrazione totale corneale è il risultato sia della somma delle diverse rifrazioni dell'interfaccia anteriore e posteriore, sia dalle proprietà di trasmissione della luce. ⁽⁹⁾ Gli indici di rifrazione del film lacrimale, del tessuto corneale e dell'umore acqueo sono rispettivamente pari a 1.336, 1.376 e 1.366; ma si può indicare 1.3375 come valore standard dell'indice di rifrazione corneale. ⁽⁶⁾ Tutti questi valori corneali variano a causa di numerosi fattori, in particolare: l'età, il sesso, l'etnia, la lunghezza assiale e lo stato refrattivo. ⁽¹⁰⁾

ISTOLOGIA CORNEALE

Si distinguono nella cornea sei diversi strati: epitelio, membrana di Bowman, strato di Dua, membrana di Descemet ed endotelio

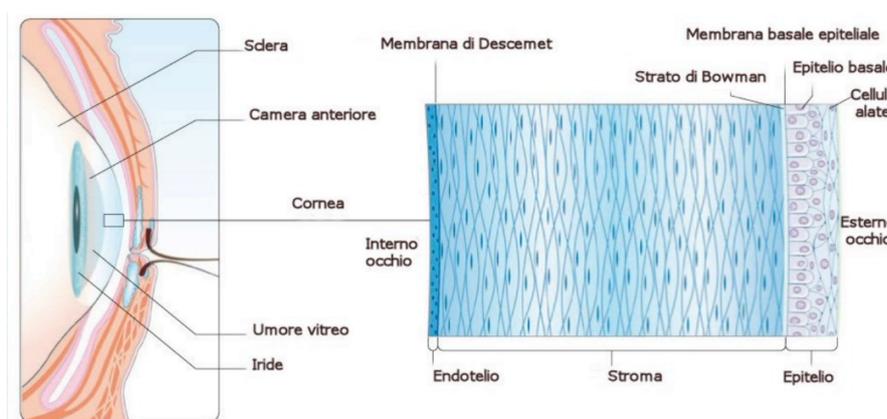


Figura 1: Rappresentazione schematica di una sezione corneale. ⁽¹¹⁾

EPITELIO: Crea la prima barriera della cornea all'ambiente esterno, è in contatto anteriormente con il film lacrimale e posteriormente con la lamina basale. È costituito da cellule di tipo squamoso, pluristratificate e non cheratinizzate. Ha uno spessore approssimativo di 50 micrometri (circa il 10% dello spessore corneale)

ed è composto da tre categorie di cellule: superficiali, alari e basali; le quali in totale formano dai 5 ai 7 strati di cellule. ⁽¹²⁾ Le cellule superficiali rappresentano i due strati più esterni dell'epitelio corneale. Di notevole importanza la presenza nella loro membrana esterna di microvilli e micropliche, necessarie all'adesione del glicocalice, il quale rende idrofila la cornea. Successivamente sono presenti le cellule alate, che costituiscono due strati di elementi di forma poligonale variabile e si schiacciano gradualmente verso la superficie. Infine, le cellule più profonde sono le cellule basali, le quali formano un singolo strato che poggia sulla membrana basale. Queste cellule sono le uniche a possedere capacità mitotica, garantiscono quindi un continuo rinnovo dell'epitelio corneale. Prima della membrana di Bowman è presente una lamina basale liscia e priva di increspature, che è composta da fibrille collagene di tipo IV secreta dalle cellule basali. ⁽³⁾A livello fisiologico, le cellule epiteliali si rigenerano continuamente ogni 7 – 10 giorni grazie alla capacità mitotica delle cellule basali e il contributo delle cellule epiteliali limbari. Tutto parte dal processo di differenziazione mitotica delle cellule basali, le quali emergono gradualmente verso la superficie passando prima nello strato alare, dove rimangono per circa 3 – 7 giorni, per poi arrivare allo strato superficiale. Man mano che il processo continua le cellule superficiali subiscono apoptosi e desquamazione, a causa del fenomeno dell'ammiccamento e del dinamismo del film lacrimale. Come accennato precedentemente, il rinnovo dello strato epiteliale è garantito anche grazie alla migrazione verso il centro corneale delle cellule staminali presenti nel limbus che diventano le nuove cellule basali. ⁽⁵⁾ Numerose sono le funzioni svolte dall'epitelio, tra le più importanti sicuramente: il mantenimento della trasparenza, l'adesione del film lacrimale e la protezione dall'ambiente esterno.

MEMBRANA DI BOWMAN: È una membrana acellulare di spessore 12 micron, costituita da una disposizione casuale di fibrille collagene immerse in una sostanza amorfa. ⁽¹²⁾ Essendo sintetizzata da cheratociti stromali, viene considerata come la porzione anteriore dello stroma. È caratterizzata dalla presenza di alcune interruzioni che consentono il passaggio di filamenti nervosi, i quali successivamente entrano in contatto con le cellule epiteliali. Questo strato corneale non è in grado di riformarsi in seguito a danneggiamenti, ciò però non arreca nessun problema fisiologico e omeostatico alla cornea. ⁽¹³⁾

STROMA: Costituisce circa il 90% dello spessore corneale, con circa 500 micron. ⁽¹⁵⁾ Diverse sono le sue proprietà, tra le più importanti: elevata resistenza meccanica, stabilità nella forma e trasparenza; ottenute grazie alla disposizione uniforme e parallela delle fibrille di collagene. ⁽⁶⁾ Istologicamente questo strato è composto da fibre di collagene a disposizione lamellare, parallele alla superficie e perpendicolari tra loro, e cheratociti stromali (fibroblasti); immerse in sostanza fondamentale ricca di mucopolisaccaridi. ⁽¹⁵⁾

STRATO DI DUA: Di recente scoperta è questo strato, compreso tra lo stroma e la membrana di Descemet. Un sottile strato acellulare composto da lamelle di collagene di tipo I, con uno spessore di circa 10 micron. Non sono ancora chiare le sue funzioni. ⁽¹⁶⁾

MEMBRANA DI DESCMET: È una membrana acellulare composta da un reticolo di fibrille collagene, nelle quale si evidenziano la fibronectina e le fibre collagene presenti nello stroma. Ha uno spessore di circa 10 micron, che aumenta con l'avanzare dell'età. ⁽⁶⁾ Funge da membrana limitante dell'endotelio e la sua proprietà principale è l'elasticità. ⁽⁵⁾

ENDOTELIO: È lo strato più interno della cornea, a contatto posteriormente con l'umor acqueo. È composto da un singolo strato di cellule endoteliali corneali di forma poligonale. Queste cellule hanno uno spessore di circa 5 μm , mentre in larghezza misurano 20 μm . ⁽¹⁵⁾ La loro densità diminuisce gradualmente durante il corso della vita; infatti, da circa 3.000 – 4.000 cellule/ mm^2 passano a circa 2.600 cellule/ mm^2 , in percentuale da circa a 75% a circa 60%. ⁽¹⁷⁾ Sono strettamente legate tra di loro attraverso gap e tight junction, utili al metabolismo cellulare. ⁽¹⁴⁾ Fondamentale è la presenza sulla membrana plasmatica delle cellule endoteliali delle pompe ioniche Na^+/K^+ , le quali provvedono a mantenere uno stato di idratazione corneale costante al 78%, trasportando attivamente il Na^+ nell'umore acqueo e con esso anche H_2O per osmosi. Un aumento dell'idratazione corneale causato da patologie dell'endotelio provoca un edema stromale ed una riduzione della fisiologica trasparenza della cornea. ⁽¹⁸⁾

1.2 FILM LACRIMALE

Le lacrime, davanti alla superficie oculare anteriore, formano un sottile rivestimento trasparente, denominato film lacrimale. Questa lamina, tramite la sua presenza, assicura la bagnabilità e la trasparenza della cornea, facilitando anche lo scorrimento delle palpebre sul globo oculare. ⁽¹²⁾ Il film lacrimale ha numerose funzioni specifiche, di cui le principali: funzione ottica, crea una superficie refrattiva omogenea; funzione trofica, contribuisce al mantenimento del metabolismo corneale; funzione di difesa-batteriostatica, protegge l'occhio da eventuali infezioni grazie alle proteine antibatteriche; funzione di rimozione, elimina i rifiuti e corpi estranei, evitando lesioni; sostiene la parziale disidratazione corneale, fornendo un ambiente umido. ⁽¹⁾ Ha un volume, in condizioni basali, che varia da 7 a 9 μl ; mentre lo spessore è di 30-50 μm e dipende dall'ammiccamento, tale spessore è maggiore dopo l'ammiccamento e si riduce in maniera costante fino al suo spessore minimo di 4 μm . ⁽¹³⁾ Il film lacrimale è descritto come una struttura trilaminare: uno strato esterno lipidico, uno strato intermedio acquoso e uno strato mucinico a contatto con l'epitelio corneale. La suddivisione nei vari strati non è una divisione netta, ma esiste una certa gradualità tra le tre componenti; per semplificare la spiegazione verranno trattati separatamente.

Strato LIPIDICO. Ha uno spessore variabile in base alla fase dell'ammiccamento, circa 0,1 μm . La secrezione lipidica include una miscela di esteri del colesterolo (32%), acidi grassi (35%), fosfolipidi (16%), oli neutri (4%) e altri lipidi (13%). ⁽¹⁾ La secrezione è prodotta dalle ghiandole di Meibomio, sebacee olocrine, e dalle ghiandole di Zeiss e di Moll, sebacee modificate. ⁽⁵⁾ Ha numerose funzioni, tra cui: stabilizzare, permettere l'ispessimento del film lacrimale e ridurre di circa il 10% il tasso di

evaporazione dell'acqua; inoltre, forma una barriera idrofoba lungo il bordo palpebrale per ridurre la fuoriuscita del film lacrimale.

Strato ACQUOSO. Ha uno spessore di 8 μm e costituisce il 98% del volume totale. Questa parte del film è prodotta per il 95% dalla ghiandola lacrimale principale, per il restante dalle ghiandole di Krause e Wolfring. È composto principalmente da acqua, proteine, elettroliti e altre numerose sostanze, tra cui l'ossigeno atmosferico. ⁽⁶⁾ Questo strato è indispensabile date le sue numerose funzioni, quali: la respirazione corneale, oltre ad essere il veicolo di numerose sostanze necessarie per il trofismo della superficie oculare (ioni, lipidi e mucine); infine, provvede alla continua idratazione delle cellule congiuntivali e corneali, con la rimozione delle scorie. ⁽¹³⁾

Strato MUCINICO. Ha uno spessore sottilissimo di 0,05 μm . Ricopre le cellule epiteliali congiuntivali e corneali, la cui superficie è costituita da microvilli e micropliche. ⁽¹²⁾ Le cellule caliciformi congiuntivali e corneali (in minor parte) producono le mucine del film lacrimale, le quali si trovano sulla membrana delle cellule apicali. In particolare, la mucina MUC16 è la componente del glicocalice, ovvero una glicoproteina con carica negativa, composta da proteine e da carboidrati, che fornisce l'impalcatura a cui si lega il muco lacrimale. ⁽¹⁹⁾ Le funzioni principali di questo strato sono: mantenere un normale stato di idratazione sulla superficie oculare rendendo bagnabile la cornea altrimenti idrofoba, permettere di scivolare senza attriti durante l'ammicciamento, inoltre, intrappolare ogni corpo estraneo evitando l'effetto abrasivo sugli epitelii corneali.

Si evidenzia come la qualità del film lacrimale venga influenzata dallo strato lipidico e mucinico, mentre la quantità dipende principalmente dallo strato acquoso. Il film lacrimale è un fluido isotonico, ovvero modifica la sua composizione, volume e struttura in base a stimoli sia esterni che interni, propri della cornea e della congiuntiva; quindi è una struttura in costante dinamica. ⁽⁵⁾

ORTOCHERATOLOGIA

L'ortocheratologia è una branca specialistica della pratica contattologica, solo recentemente il suo utilizzo si è intensificato grazie ai numerosi sviluppi raggiunti, tra i più importanti: la miglior conoscenza del contributo ortocheratologico nella riduzione della progressione miopica, l'innovazione del design delle lenti (geometria inversa) e l'introduzione dell'uso notturno delle lenti. L'ortocheratologia, nota anche come Ortho-K, ha lo scopo di ridurre un difetto refrattivo attraverso l'applicazione di lenti a contatto rigide gas-permeabili (RGP).⁽²²⁾ Questa tecnica compensativa permette di raggiungere un risultato simile alla chirurgia refrattiva; tuttavia, è un processo meno invasivo e soprattutto reversibile rispetto a quest'ultima.⁽²³⁾ Si trovano due tipi di applicazione: diurna e notturna; la prima, prevede l'utilizzo della lente durante le ore giornaliere, mentre la seconda, prevede l'impiego durante la notte e questo consente una visione naturale durante il giorno senza l'aiuto di nessun ausilio oftalmico. Il design particolare di queste lenti determina una modificazione del profilo e dello spessore dell'epitelio corneale, al fine di ottenere una correzione temporanea dell'ametropia presente e rendere quindi l'occhio pressoché emmetrope. Attualmente le lenti ortocheratologiche sono impiegate maggiormente per la compensazione della miopia e dell'astigmatismo, mentre ancora non è comune il loro utilizzo per errori refrattivi, come ipermetropia e presbiopia.⁽²²⁾ Generalmente l'ortocheratologia può essere applicata nei casi di miopia medio-bassa (fino a 6 diottrie), per miopie più elevate può essere in grado di ridurre il difetto senza correggerlo completamente; per l'ipermetropia si possono raggiungere 3 D di correzione e per l'astigmatismo fino a 1,50 D secondo regola.⁽²⁴⁾ Da notare come solo dopo 7 giorni di utilizzo prolungato e costante del trattamento ortocheratologico si arriva alla compensazione totale dell'ametropia, poiché la cornea tornerebbe allo stato iniziale se non fosse rispettata la costanza nell'utilizzo.⁽²⁵⁾

Come accennato precedentemente, l'ortocheratologia è uno dei metodi più efficaci per il controllo della progressione miopica nei bambini e negli adolescenti; infatti, riesce a rendere la cornea oblata così da creare un defocus miopico periferico, il quale rallenta la crescita della lunghezza assiale del bulbo e quindi la miopia.⁽²⁶⁾ Uno studio prospettico condotto da giugno 2020 a maggio 2021 ha confermato questa teoria. In questo studio sono stati coinvolti 150 soggetti, divisi in tre gruppi, ognuno composto da 50 pazienti: il primo gruppo trattato con lenti per occhiali comuni a visione singola (SV) combinate con colliri di atropina allo 0,01% (SV + A), il secondo con lenti per ortocheratologia (OK) ed il terzo gruppo con lenti per occhiali con sfocatura periferica (PD). Alla fine dello studio si è evidenziato che l'aumento dell'equivalente sferico e della lunghezza assiale nei gruppi SV + A e OK ($P < 0,01$) era inferiore rispetto al gruppo PD ($P < 0,05$). Quindi si evidenzia come tutte le soluzioni analizzate nello studio possono controllare efficacemente la progressione della miopia negli adolescenti, ma le lenti SV + A e OK hanno mostrato effetti più significativi.⁽²¹⁾

Inoltre, questo trattamento è utile anche per altri soggetti, in particolare: alcuni soggetti selezionati con lievi irregolarità corneali non correggibili con lenti a contatto tradizionali, soggetti non idonei alla chirurgia

refrattiva, soggetti i quali le strategie di controllo tradizionali sono un limite per il lavoro/sport, o più semplicemente soggetti che per esigenze estetiche preferiscono trovare una soluzione refrattiva non visibile. ⁽²²⁾ Sfortunatamente non tutti possono trovare nell'ortocheratologia una soluzione; infatti, esistono delle controindicazioni assolute e relative, che regolano i casi limite ai quali si può applicare una lente ortho-k. In presenza di controindicazioni assolute è esclusa categoricamente la possibilità di usare le lenti ortho-k, a causa di un elevato rischio di eventi avversi gravi; alcune di queste controindicazioni sono: infiammazioni oculari acute, patologie corneali (cheratocono, distrofie e ectasie corneali), occhio secco patologico, ipoestesia corneale, condizioni allergiche o uso di farmaci che possono compromettere l'integrità della superficie oculare. ⁽²⁴⁾ Invece, le controindicazioni relative non escludono la pratica di questo trattamento ma è necessario un maggior livello di attenzione durante le procedure applicative e il follow up; alcuni esempi sono: occhio secco marginale, ametropie elevate, scarsa compliance, diametro pupillare, interventi di chirurgia refrattiva. ⁽²⁴⁾ La particolare applicazione di questo tipo di lenti rende necessarie visite programmate di follow up da parte del contattologo e una compliance attenta da parte del paziente, esso deve essere informato di tutte le possibili complicanze e dei trattamenti applicativi alternativi; inoltre, deve essere istruito sulle modalità di applicazione, di pulizia e manutenzione delle lenti. ⁽²⁷⁾

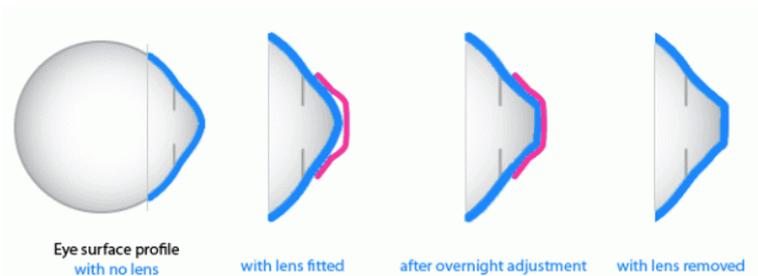


Figura 2: Rimodellamento corneale causato dall'applicazione di una lente ortocheratologica per la correzione miopica ⁽²⁸⁾

MECCANISMO D'AZIONE

Come accennato precedentemente, le lenti ortocheratologiche correttive per la miopia modificano il profilo corneale del portatore, grazie alle proprietà viscoelastiche della cornea, la zona centrale viene appiattita e viene resa più curva la zona medio-periferica. ⁽²²⁾ In questo modo, la conformazione corneale passa da prolata ad oblata; quindi, dal defocus ipermetropico si crea un defocus miopico. ⁽²⁰⁾ Al contrario, nella correzione dell'ipermetropia, la zona centrale diventa più curva mentre la zona medio-periferica si appiattisce. ⁽²²⁾

Nel corso degli anni si è studiato il meccanismo d'azione tramite il quale si creano queste modifiche corneali, ma una delle teorie più accreditate riguarda la modificazione corneale mediante le forze applicate sulla superficie della lente. Queste forze, spiegate successivamente, provocano una redistribuzione delle cellule epiteliali dal centro verso la medio-periferia. ⁽²⁹⁾ Questa teoria però contraddice la fisiologia corneale, la quale afferma che le cellule epiteliali sono saldamente legate tra loro. ⁽¹⁴⁾ La seconda teoria più avvalorata spiega

come non ci sia nessuna migrazione delle cellule epiteliali, ma il rimodellamento corneale sia dovuto solo alla pressione applicata dalle forze di compressione sulla lente. ⁽³⁰⁾

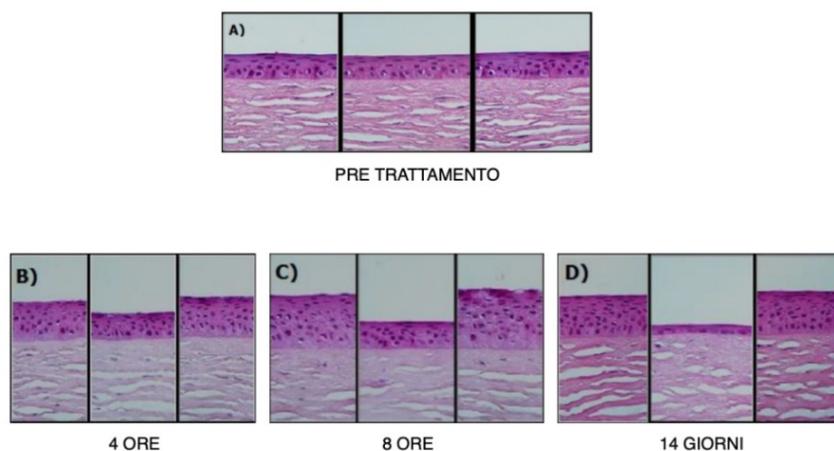


Figura 3: Sezione al microscopio dell'epitelio corneale centrale e medio periferico di un gatto:
A. Pre-trattamento, B. Dopo 4 ore di trattamento ortho-k per la miopia,
C. Dopo 8 ore, D. Dopo 14 giorni ⁽³⁰⁾

2.1 GEOMETRIA INVERSA

Le lenti a contatto tradizionali sono selezionate al fine di seguire alla perfezione il profilo corneale e quindi di interagire il meno possibile con la cornea, al contrario le lenti ortho-k sono costruite per modificare il profilo corneale mediante la loro azione meccanica. Tutto ciò è regolato dalla geometria della lente a contatto, nello specifico ci riferiamo ai parametri della superficie posteriore della lente, proprio perché la stessa è strettamente condizionata dalla superficie corneale, per cui è di assoluta importanza studiare e raccogliere i dati cheratometrici e topografici del portatore con estrema cura.

Attualmente, per il trattamento ortocheratologico vengono usate lenti tetracurve, sia sferiche che asferiche, a geometria inversa. ⁽³²⁾ Le quattro diverse curve dal centro alla periferia sono: ⁽³³⁾

✓ Curva base (BOZR)

È la prima curva della lente con un diametro (BOZD) di circa 6,00 mm. ⁽²⁴⁾ Ha la funzione principale di modellare la zona ottica centrale, per questo motivo la sua curvatura deve essere calcolata adeguatamente per poter correggere l'ametropia presente. Di regola la curvatura posteriore della lente dovrebbe essere minore rispetto alla curvatura anteriore della cornea, ma ciò non basta a causa della regressione del trattamento che avviene durante la giornata stimata attorno a 0,34 D/giorno, per questo viene aggiunto un ulteriore valore di appiattimento: il fattore Jessen. Il raggio è quindi regolato da una semplice formula: $BOZR = k + \text{target power} + \text{Jessen factor}$, dove il k sarebbe il raggio corneale più piatto, il target power sarebbe il potere effettivo e il Jessen factor sarebbe il fattore di appiattimento di circa 0,75 D (0,15 mm). ⁽²²⁾ Inoltre, il potere frontale della lente idealmente dovrebbe essere zero, in quanto il raggio della zona ottica dovrebbe compensare ampiamente

l'ametropia, ma avendo un fattore di compressione ulteriore la lente dovrà presentare un valore positivo di circa 0,75 D per poterlo bilanciare e mantenere l'emmetropia quando la lente è in situ.

✓ Curva di inversione (RC)

È la prima curva periferica ed è caratterizzata da un raggio di curvatura minore rispetto alla zona ottica, per tale motivo la geometria viene chiamata inversa. Tanto maggiore sarà la miopia da correggere, tanto più curva sarà RC. È determinata dalle due curve a lei adiacenti, BOZR e AC. Ha una funzione di raccordo tra le due curve e di collegamento tra la superficie posteriore della lente con la porzione medio-periferica della cornea. Infatti, al di sotto della curva di inversione (ampiezza che varia da 0,40 a 1,00 mm), si ha un lieve sollevamento centrale, dove è presente un serbatoio lacrimale. ⁽²²⁾

✓ Curva di allineamento (AC)

È la seconda curva periferica, è di fondamentale importanza valutare l'asfericità e la curvatura corneale vista la sua funzione principale, ovvero allineare la lente al profilo corneale così da migliorare il centraggio e il movimento della lente. ⁽²⁴⁾ Questa curva ha un'ampiezza di circa 1,00 mm. ⁽²²⁾

✓ Curva periferica (PC)

È la curva finale della lente ortho-k ed è la zona di disimpiego periferico. In genere ha un'ampiezza di circa 0,30 – 0,50 mm. ⁽²²⁾ Ha numerose funzioni: permette il ricambio del film lacrimale, l'espulsione dei detriti, favorire il comfort e la rimozione senza indentazioni o adesione della lente dalla cornea.

Ogni curva può essere modificata singolarmente al fine di ottenere la migliore applicazione per il portatore e la migliore soluzione per la riduzione della miopia.

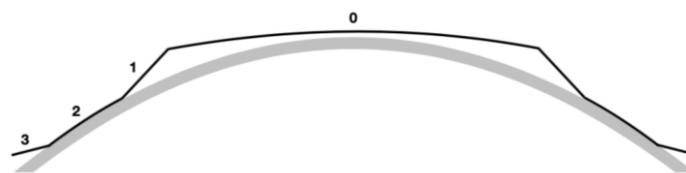


Figura 4: Profilo di una lente a geometria inversa:
0. BORZ, 1. RC, 2. AC, 3. PC ⁽³¹⁾

2.2 PROTOCOLLO APPLICATIVO

Durante lo sviluppo del trattamento ortocheratologico sono stati proposti numerosi protocolli applicativi. La scelta del portatore da parte del contattologo deve essere ponderata e accurata, prenderemo d'esempio il protocollo applicativo dell'European Academy of Orthokeratology and Myopia Control (EurOK); un'organizzazione indipendente che rappresenta la sezione europea dell'Accademia Internazionale di Ortocheratologia (IAO), la quale serve le esigenze degli ortocheratologi in tutto il mondo. ⁽³⁴⁾

Primo incontro con il possibile portatore (valutazioni preliminari)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anamnesi ○ Informativa di tutela ○ Refrazione e AV ○ Esami del film lacrimale ○ Topografia corneale
Consegna della lente	<ul style="list-style-type: none"> ○ Conclusione informative di tutela ○ Refrazione e AV con lente indossata ○ Fluoroscopia ○ Istruzioni di manutenzione ed uso ○ Istruzioni/Prova inserimento/Rimozione lente
Dopo la prima notte (mattina)	<ul style="list-style-type: none"> ○ AV naturale ○ Refrazione ○ Biomicroscopia, anche con fluoresceina ○ Topografia corneale
Dopo 7 notti (pomeriggio)	Stesso procedimento effettuato nella visita precedente
Dopo 30 notti	<ul style="list-style-type: none"> ○ AV naturale ○ Refrazione ○ Biomicroscopia, anche con fluoresceina ○ Topografia corneale ○ Refrazione e AV con lente indossata ○ Verifica procedure di manutenzione
Dopo 3 mesi	<ul style="list-style-type: none"> ○ AV naturale ○ Refrazione ○ Biomicroscopia, anche con fluoresceina ○ Topografia corneale ○ Refrazione e AV con lente indossata ○ Controllo lente e pulizia contenitore ○ Verifica procedure di manutenzione
Ogni 3 mesi per il primo anno	Stesso procedimento effettuato nella visita precedente
Ogni 6 mesi dopo il primo anno	Stesso procedimento effettuato nella visita precedente

Tabella 1: Protocollo applicativo proposto dall' European Academy of Orthokeratology (EurOK) ⁽³⁴⁾

I test fondamentali e specifici per l'applicazione di lenti ortocheratologiche sono: l'osservazione del film lacrimale, nello specifico del pattern fluoresceinico, e la topografia corneale.

L'osservazione in lampada a fessura, con i suoi molteplici filtri e tutti i tipi di illuminazione, è necessaria nel primo incontro per poter valutare se il soggetto è idoneo alla pratica ortocheratologica. Questo esame comprende sia una valutazione generale del segmento anteriore, in particolare l'osservazione della cornea, che lo studio del film lacrimale, tramite dei test specifici. Per valutare l'interazione tra la cornea e la lente, sarà necessario l'utilizzo della lampada a fessura per andare a valutare il pattern fluoresceinico, di notevole rilevanza clinica. ⁽²³⁾ La fluoresceina sodica è un colorante chimico che, grazie all'utilizzo della lampada a fessura con inseriti il filtro blu cobalto e il filtro 'Wratten' giallo, diventa fluorescente emettendo radiazioni giallo-verdi. È usata per valutare non solo le lenti rigide, ma anche per alcuni test sopraccitati, come il BUT. ⁽³⁵⁾

Si instilla nella congiuntiva superiore, tramite una striscia di colorante secco bagnata con soluzione fisiologica.⁽¹⁾ Diluendosi nelle lacrime, consente la visualizzazione del film lacrimale tra la curvatura della superficie posteriore della lente e la superficie anteriore della cornea, denominato clearance (TLT - tear layer thickness). Più in particolare nelle lenti ortokeratologiche a geometria inversa si presenterà un pattern fluoresceinico “Bull’s eye – occhio di bue”. Questo tipo di pattern evidenzia: un minimo sollevamento apicale relativo a un TLT di 5 – 10 μm nella zona ottica, nella zona di inversione il TLT è dipendente da BOZR e BOZD, il TLT della zona di allineamento varia in funzione del design utilizzato e il TLT della zona periferica è di circa 80 - 120 μm .⁽²²⁾

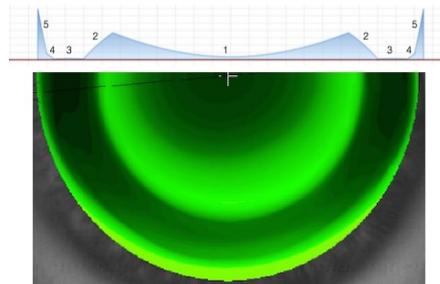


Figura 5: Livelli di clearance al di sotto della lente ortho-k⁽³¹⁾

Oltre all’osservazione del pattern fluoresceinico, un ulteriore controllo fondamentale per la valutazione della corretta applicazione della lente è: la topografia corneale. È una tecnica diagnostica non invasiva, permette di acquisire numerose informazioni sulla conformazione corneale producendo una mappa topografica. Tramite questo esame si ottengono, in modo estremamente preciso, le curvature e i valori di asfericità in ogni punto della cornea, anche nelle zone periferiche.⁽³²⁾ Questo esame utilizza il topografo corneale, uno dei più comuni il disco di Placido; un sistema di illuminazione costituito da anelli concentrici alternati bianchi e neri, i quali vengono proiettati sulla superficie corneale.⁽²³⁾ I dati ricavati dalla riflessione vengono elaborati da un apposito software, che genera la mappa topografica associata ad uno specifico range di colori codificati.⁽²²⁾ I moderni topografi hanno la capacità di sviluppare non solo la mappa topografica relativa alla curvatura corneale, ma sono in grado di rappresentare e analizzare altre tipologie di mappe, come quella altimetrica o quella refrattiva, le quali evidenziano altri parametri della superficie corneale. Tutte le mappe sono decifrabili e interpretabili solo tramite una specifica scala colorimetrica, la quale per convenzione abbina: i colori freddi (sfumature del blu) ai punti corneali più piatti, mentre i colori caldi (sfumature del rosso) alle aree corneali più curve.⁽²²⁾ Per concludere, il topografo è un ausilio importantissimo per la pratica clinica del contattologo, poiché riesce a dare informazioni sulla cornea prima dell’applicazione delle lenti a contatto, aiutando il professionista nella scelta della geometria della lente, e tramite il continuo monitoraggio del soggetto si riesce a mantenere continuamente sotto controllo le variazioni corneali indotto dal trattamento ortokeratologico.⁽³⁶⁾

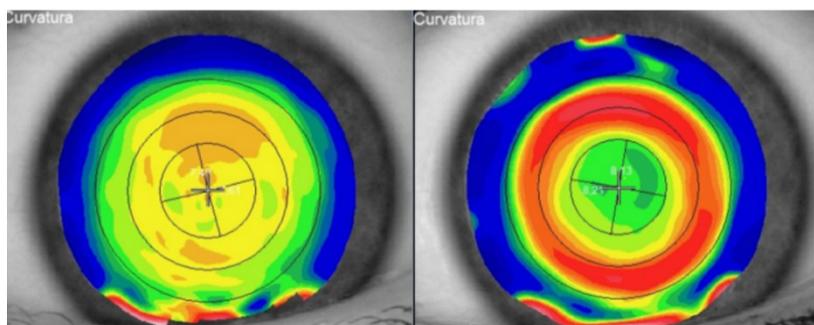


Figura 7: Rappresentazione pattern topografico ideale: bull's eye. Caratterizzato da un'area centrale più piatta simile al BOZR e un anello in media-periferia (red ring), indice di un ripido aumento della curvatura che corrisponde alla zona sottostante alla RC. ⁽³⁶⁾ ⁽³⁷⁾

2.3 MANUTENZIONE

La cura e la manutenzione sono uno degli aspetti più critici per quanto riguarda l'utilizzo di lenti a contatto, poiché hanno la capacità di influenzare il successo dell'applicazione e la soddisfazione del paziente. Attualmente nel mercato sono disponibili numerosi prodotti per la manutenzione delle LaC, per cui la loro prescrizione sarà decisa dal contattologo in base: al tipo di lente, al materiale, allo stile di vita e alle caratteristiche individuali di ogni singolo portatore. Al fine di garantire efficacia e sicurezza del trattamento, è necessario istruire i portatori al corretto uso delle lenti, a eseguire attentamente le istruzioni d'uso per una buona manutenzione e infine a seguire un programma di controllo da parte di un professionista del settore. L'inosservanza delle norme d'igiene può provocare gravi danni all'occhio. ⁽²⁷⁾ Lo scopo di un corretto sistema di manutenzione è quello di ostacolare la contaminazione microbica, di ridurre al minimo i depositi e di mantenere la performance della lente, in termini di salute, comfort e qualità della visione. ⁽³⁸⁾ Direttamente o indirettamente, ogni prodotto usato per la manutenzione entra in contatto con l'occhio, per cui deve essere chimicamente e fisicamente bilanciato allo scopo di mantenere la salute oculare. Le caratteristiche generali che devono essere prese in considerazione sono: tonicità, pH, viscosità, surfattanti e agenti conservanti. ⁽³⁸⁾ Da specificare come le proprietà e l'efficacia dei prodotti si possono alterare nel tempo, a questo scopo è di fondamentale importanza che tali soluzioni devono essere fresche e mai scadute. ⁽²⁷⁾ A questo punto è utile avere un protocollo di manutenzione composto da diverse fasi procedurali, ognuna delle quali comprende l'utilizzo di soluzioni differenti, per una corretta, completa e profonda pulizia delle lenti a contatto: ⁽³⁸⁾

- ✓ Lavaggio delle mani. Prima di maneggiare la LaC, il portatore dovrà lavarsi accuratamente le mani attraverso l'utilizzo del sapone normale o appositi saponi per i portatori. È necessario questo primo passaggio perché la maggior parte dei batteri viene diffusa tramite la manualità, per questo un corretto lavaggio delle mani può evitare eventuali contaminazioni. ⁽³⁸⁾ È altrettanto necessario evitare detergenti che contengano sostanze idratanti, lozioni, oli o cosmetici poiché queste sostanze possono aderire alle superfici delle lenti e diventare difficili da rimuovere. ⁽²⁷⁾
- ✓ Pulizia con detergenti. La pulizia delle lenti a contatto RGP consiste nello sfregamento (rub) delle superfici della lente con un prodotto detergente. Durante la pulizia tramite l'azione meccanica dello

sfregamento vengono rimossi depositi superficiali, detriti e il biofilm microbico; che aderiscono alla lente. Nonostante sia ancora incerta la quantità esatta di batteri eliminati in questa fase, è stato raggiunto un consenso nel sostenere che esiste in questa fase una riduzione di essi da 1 a 4 unità logaritmiche. ⁽³⁸⁾ È di estrema importanza controllare che il detergente non entri a contatto con l'occhio, poiché alcune soluzioni hanno caratteristiche tossiche; esse possono contenere abrasivi, surfattanti e isopropil alcool. ⁽³⁸⁾

- ✓ Risciacquo. È una fase integrante della procedura di pulizia e disinfezione. La pratica congiunta di questi passaggi consente di rimuovere dalla lente oltre il 99% dei microrganismi e tramite il risciacquo è possibile rimuovere anche il detergente rimasto. ⁽³⁸⁾ In questa fase il liquido usato è la soluzione salina sterile, sia essa preservata che non, la quale garantisce un risciacquo senza rischi di contaminazione.
- ✓ Disinfezione. In questo passaggio della manutenzione vengono distrutti i microrganismi. È stato dimostrato come la mancata disinfezione ha rilevanza eziologica per la cheratite microbica, può infatti contribuire in misura significativa alla sua comparsa. ⁽³⁸⁾ Le soluzioni disinfettanti presentano dei componenti utili anche per la conservazione della lente a contatto. Infatti, mantengono la lente in condizione batteriostatica, ovvero inibiscono o riducono la moltiplicazione dei batteri, e sono anche necessarie per mantenere le lenti correttamente idratate in un ambiente batteriostatico, si utilizzano agenti viscosi e tensioattivi per umettare le superfici.
- ✓ Igiene del contenitore portalenti. Da non dimenticare che proprio i portalenti sono fonti significative di contaminazione batterica, poiché dopo poche settimane possono essere contaminate dai biofilms.⁽³⁹⁾ Dopo l'estrazione della lente, il contenitore deve essere svuotato, risciacquato con soluzione disinfettante e lasciato asciugare all'aria, dato che proprio l'ambiente asciutto non permette ai microbi di moltiplicarsi. Un'altra accortezza da seguire consiste nel cambiarlo ogni 3/6 mesi.

COMPLIANCE

Uno degli aspetti più critici della manutenzione delle LaC è quello della 'compliance' del portatore, ovvero la misura in cui il portatore segue le istruzioni raccomandate dallo specialista per un uso sicuro delle lenti a contatto. Questa è una fase fondamentale, perché, se rispettata, fa in modo di ridurre la probabilità che si possano verificare spiacevoli complicanze. Infatti, la non compliance è un fattore di rischio per la cheratite microbica e per le infiammazioni da LaC. ⁽⁴⁰⁾ I microrganismi più comuni sono batteri gram-negativi che vivono in ambiente umido, come *Pseudomonas*, e parassiti come l'*Acanthamoeba*. ⁽⁴⁰⁾ Secondo uno studio, la frequenza di complicanze nel 66% dei casi è dovuta da un'insufficiente igiene dei portatori. ⁽⁴¹⁾ Inoltre, è stato evidenziato come la compliance diminuisce anche in rapporto alla maggiore complessità dei sistemi di cura e manutenzione. ⁽⁴¹⁾

COMPLICANZE INFETTIVE: LE CHERATITI MICROBICHE

Il trattamento ortocheratologico, così come in generale l'applicazione di lenti a contatto, non è esente da complicanze, tra le quali una delle più pericolose è la cheratite microbica. ⁽⁴²⁾ A livello mondiale, la cheratite microbica (MK) è la quinta causa principale di cecità, causando il 3,5% (36 milioni) di tutti i ciechi fino al 2015.⁽⁴³⁾ La cheratite microbica è potenzialmente devastante per la vista ed è una delle complicazioni più gravi che può verificarsi in risposta all'uso delle lenti a contatto. ⁽⁴⁴⁾ La cheratite è identificata come un'infiammazione del tessuto corneale con infiltrazione stromale, causata da un processo infettivo diretto della cornea. ⁽⁴⁵⁾ Si manifesta con opacamento della cornea ed infiltrati, iperemia congiuntivale severa ed abbondanti secrezioni mucose e/o catarrali, mentre i sintomi principali sono la presenza di dolore, fotofobia ed un severo calo del visus; una conseguenza pericolosa, se non curata tempestivamente ed adeguatamente, può essere la formazione di un'ulcera corneale con edema (difetto dell'epitelio corneale che coinvolge lo stroma) fino alla perforazione settica del tessuto e all'endoftalmite. ⁽⁴⁶⁾

È possibile classificare la MK con criterio eziologico in base ai microrganismi (batteri, protozoi, virus e funghi) che causano l'infezione. ⁽⁴⁷⁾ I patogeni maggiormente implicati sono: l'Acanthamoeba (protozoo), lo Pseudomonas Aeruginosa (batterio Gram-negativo) e lo Staphylococcus aureus (batterio Gram-positivo) che in seguito saranno discussi più dettagliatamente. ⁽⁴⁸⁾ In una ricerca condotta nel 2017, la quale prende in considerazione 29 studi riguardanti il legame tra lenti ortocheratologiche e MK, è stato trovato che il microrganismo più comunemente identificato nelle cheratiti infettive è lo Pseudomonas aeruginosa (36,4%), seguito da Acanthamoeba (32,4%) e Staphylococcus aureus (6,9%). ⁽⁴⁹⁾

2.1 ACANTHAMOEBA

L'Acanthamoeba è un protozoo onnipresente in natura. ⁽⁵⁰⁾ Questo genere di ameba a vita libera, appartenente alla famiglia Acanthamoebidae, fu isolato per la prima volta da Castellani nel 1930 e differisce dagli altri generi della stessa famiglia per la presenza di una doppia parete (durante lo stadio di cisti), pseudopodi con una struttura particolare dei filamenti di actina e fuso mitotico con i poli appuntiti. ⁽⁵¹⁾ Il genere Acanthamoeba è stato inizialmente classificato in tre gruppi in base a caratteristiche quali la dimensione della cisti e il numero di braccia che si trovano al suo interno. ⁽⁵²⁾ Tuttavia, poiché queste caratteristiche morfologiche cambiano, attualmente vengono classificate tramite l'analisi della sequenza dell'rDNA basata sulle regioni del gene 18S. ⁽⁵³⁾ L'Acanthamoeba prospera e riesce a sopravvivere in vari habitat, tra cui: suolo e ambienti acquatici, inclusi forniture idriche pubbliche, acqua in bottiglia, stagni, oltre che nelle lenti a contatto e nelle loro soluzioni e custodie. ⁽⁵⁴⁾ Si nutre di microrganismi, come batteri, funghi, alghe, lieviti e altri protisti; l'assorbimento del cibo avviene per fagocitosi e pinocitosi. ⁽⁵⁰⁾ Pertanto, non sorprende che di solito si trovino in maggior numero dove sono presenti altri microrganismi. ⁽²²⁾

L'*Acanthamoeba* subisce due fasi di mutazione durante il suo ciclo vitale: la forma attiva vegetativa, il trofozoite, ed uno stadio dormiente, la cisti; grazie alla quale questi microrganismi riescono a sopravvivere a condizioni ambientali avverse per lungo tempo. I trofozoiti hanno normalmente un diametro compreso tra 12 e 35 μm ; inoltre, sulla loro superficie esibiscono strutture simili a spine, acantopodi, importanti nell'adesione alle superfici e nei movimenti cellulari. ⁽⁵⁵⁾ Come la maggior parte delle cellule eucariotiche, anche i trofozoiti di *Acanthamoeba* sono dotati di un unico nucleo con un nucleolo prominente, mitocondri, vacuoli digestivi, apparato del Golgi, vescicole per il bilancio idrico ed entrambi i reticoli endoplasmatici. ⁽⁵⁶⁾ I trofozoiti si riproducono per fissione binaria. ⁽⁵⁷⁾ In condizioni ambientali sfavorevoli, come mancanza di cibo, cambiamenti d'osmolarità, temperature e pH estremi, avviene il fenomeno d'incistamento, ovvero il trofozoite diventa metabolicamente inattivo e si racchiude all'interno di un guscio resistente. ⁽⁵⁸⁾ Lo stadio della cisti ha un diametro circa la metà delle dimensioni originali (5–20 μm). ⁽⁵⁵⁾ Le cisti possono sopravvivere per molti anni pur mantenendo la loro patogenicità; infatti, sono disperse nell'aria, il che può aiutare a diffondere l'*Acanthamoeba* nell'ambiente e/o trasportare questi agenti patogeni agli ospiti suscettibili. ⁽²²⁾ Le cisti possono tornare allo stadio di trofozoite quando le condizioni ambientali diventano favorevoli, lasciando dietro di sé il guscio esterno, completando così il ciclo. ⁽⁵⁹⁾

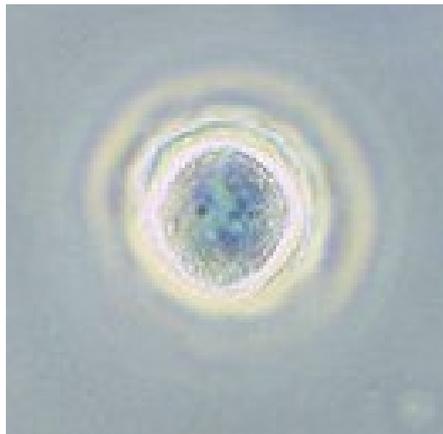


Figura 8: *Acanthamoeba* spp. ⁽⁶⁰⁾

CHERATITI DA ACANTHAMOEBA

L'infezione oculare da *Acanthamoeba* si presenta sotto forma di cheratite. Le specie più comuni che causano cheratite da *Acanthamoeba* (AK) sono *Acanthamoeba castellanii* e *Acanthamoeba polyphaga*. ⁽⁶¹⁾ Diagnosticata per la prima volta nel Regno Unito da Nagington (1974), l'AK è un'infezione oculare rara e potenzialmente pericolosa per la vista. ⁽⁶²⁾

Il principale fattore di rischio per la cheratite da *Acanthamoeba* è l'utilizzo di lenti a contatto, ma i meccanismi precisi associati a questo processo non sono completamente compresi. A sostegno di questa affermazione, oltre l'85% dei casi di cheratite da *Acanthamoeba* si verifica in portatori di lenti a contatto. ⁽⁴⁷⁾ In particolare, si tratta di un processo multifattoriale che comporta: l'uso delle lenti a contatto per lunghi periodi di tempo,

la mancanza di igiene personale, la pulizia inappropriata delle lenti a contatto, la formazione di biofilm sulle lenti a contatto e l'esposizione all'acqua contaminata. ⁽⁶³⁾

A livello epidemiologico, l'incidenza della cheratite da *Acanthamoeba* è aumentata negli ultimi decenni e differisce tra paesi sviluppati e in via di sviluppo, nonché tra le diverse località geografiche. ⁽⁶⁴⁾ Il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha evidenziato tramite le sue ricerche che il rabbocco di acqua e la conservazione delle LaC nella stessa aumenta il rischio di infezione da AK rispettivamente di 4,46 e 4,38 volte. ⁽⁶⁵⁾ Sebbene la scarsa igiene delle lenti sia spesso implicata nello sviluppo della cheratite da *Acanthamoeba*, l'infezione può verificarsi anche in individui che mantengono un sistema di manutenzione corretto, poiché la maggior parte delle soluzioni multiuso disponibili sono inefficaci contro l'*Acanthamoeba*. ⁽⁶⁶⁾ Nello specifico, uno studio ha indicato che solo le soluzioni contenenti perossido di idrogeno sembrano essere efficaci contro l'*Acanthamoeba*. ⁽⁶⁷⁾ È possibile sottolineare come l'infezione da AK possa verificarsi a qualsiasi età, ma colpisca principalmente individui più giovani e di mezza età⁽⁶⁸⁾; inoltre, sono maggiormente a rischio individui con un sistema immunitario compromesso. ⁽⁶⁹⁾

Durante il decorso dell'infezione, i sintomi possono variare a seconda dell'insorgenza e decorso clinico della malattia. La cheratite da *Acanthamoeba* di solito si presenta unilateralmente, anche se raramente può verificarsi in entrambi gli occhi. ⁽⁷⁰⁾ Tra i sintomi riferiti troviamo: dolore intenso, diminuzione della vista, sensazione di corpo estraneo e fotofobia. ⁽⁷¹⁾ Un sintomo distintivo, quasi patognomonico, nella fase iniziale dell'infezione e che deve farne sorgere subito il sospetto diagnostico è il dolore intenso, violento e sproporzionato rispetto all'obiettività clinica. ⁽⁵⁰⁾ Tramite l'utilizzo della lampada a fessura è possibile osservare alcuni segni tipici della cheratite: ulcerazione corneale con infiltrati anulari, ipopion, lesioni satelliti, iperemia congiuntivale con lacrimazione, cheratoneurite con visualizzazione dei piccoli nervi radiali del plesso nervoso corneale associati ad infiltrati perineurali. ⁽⁵⁷⁾

In riferimento al trattamento della cheratite da *Acanthamoeba* è necessario distinguere la forma attiva del protozoo, sensibile a una notevole varietà di farmaci (antibiotici, antimicotici e antiprotozoi) dalla sua forma cistica, resistente alla maggior parte dei trattamenti elencati, favorendo un'infezione prolungata. ⁽⁵⁰⁾ Le diamidine e le biguanidi sono due classi di antiamebici che sono spesso scelte come terapia di prima linea per la cheratite da *Acanthamoeba*. ⁽⁵⁰⁾ La maggior parte dei regimi terapeutici moderni richiede l'inizio di una terapia combinata di una biguanide e una diamidina, anche se alcuni studi suggeriscono che la terapia con solo l'PHMB 0,08% è efficace quanto la combinazione di PHMB 0,02% e propamidina 0,1%. ⁽⁷²⁾ La miltefosina è un nuovo antiamebico approvato dalla FDA per il trattamento dell'AK. ⁽⁷³⁾ Nel caso in cui la cheratite non risponda adeguatamente al trattamento topico, il decorso clinico può essere molto sfavorevole ed esitare in un'opacizzazione grave e permanente della cornea, tale da richiedere terapie chirurgiche invasive ed in ultimo la cheratoplastica penetrante (PK). ⁽⁵⁰⁾

STUDI CLINICI

➤ *Orthokeratology-induced infective corneal ulcer, Lü L. 2001* ⁽⁷⁴⁾

Questo studio si pone l'obiettivo di analizzare 16 casi di MK relazionati all'ortocheratologia, al fine di identificare i possibili fattori di rischio e il trattamento dell'ulcera corneale. Sono stati attribuiti sette casi a *Pseudomonas aeruginosa*, otto ad *Acanthamoeba* ed era presente un'infezione micotica. I soggetti, che presentano una cheratite da *Acanthamoeba*, sono due ragazzi e undici ragazze di origine cinese con un'età compresa tra i 13 e i 19 anni. Tutti con una storia ortocheratologica dai 6 mesi ad un anno. Il fattore di rischio maggiore è la scarsa igiene e i numerosi casi di risciacquo delle lenti con acqua di rubinetto e di conservazione delle lenti nella stessa.

➤ *Acanthamoeba keratitis as a Complication of Orthokeratology, Xuguang S. 2003* ⁽⁷⁵⁾

Questa analisi di casi è uno dei primi rapporti a sostegno della correlazione tra la cheratite da *Acanthamoeba* e il trattamento ortocheratologico. In questo rapporto cinese sono stati analizzati quattro diversi casi di cheratite da *Acanthamoeba*. I soggetti coinvolti hanno un'età compresa tra i 15 e i 19 anni, di cui due ragazze e due ragazzi, e presentano una storia di trattamento ortocheratologico notturno da 6 mesi a 2 anni. Nello specifico, i diversi soggetti si sono recati all'ospedale tra giugno 2001 e febbraio 2002, a causa di forti dolori e fotofobia a carico di un solo occhio. Gli studiosi coinvolti suppongono che la causa principale delle cheratiti presentate sia la pulizia delle lenti effettuata con acqua di rubinetto (contaminata).

➤ *Trends in Microbial Keratitis Associated With Orthokeratology, Watt K.G. 2007* ⁽⁷⁶⁾

Questo articolo si propone di esaminare le tendenze della cheratite microbica in ortocheratologia tramite l'analisi di numerosi case report pubblicati tra il 2001 e il 2007. Sono stati vagliati un totale di 123 casi di cheratite microbica associati all'ortocheratologia, di cui i microrganismi più comuni erano *Pseudomonas aeruginosa*, il quale ha rappresentato 46 casi (il 37% di tutti i 123 casi), mentre l'*Acanthamoeba* è stata implicata in 41 casi (33% di tutti i casi). Lo studio coinvolge numerose aree geografiche, tra cui Cina, Taiwan, Australia e Stati Uniti. In particolare nel 2001, il 51% dei casi era presente in Cina; mentre, al di fuori dell'Asia orientale, l'*Acanthamoeba* è stata responsabile di 7 (29%) dei 24 casi di cheratite microbica. L'incidenza delle infezioni da *Acanthamoeba* ha raggiunto il suo picco nel 2001, rappresentando 26 (41%) dei 64 casi di cheratite in quell'anno, descrivendo il 63% di tutte le infezioni da *Acanthamoeba* incluse in questa serie. Successivamente, nel 2004 sono stati segnalati otto casi di infezioni da *Acanthamoeba*. La maggior parte dei pazienti è di sesso femminile e giovane, con un picco di età compresa tra gli 8 e i 15 anni. A causa dell'elevata prevalenza di infezioni da *Acanthamoeba* in associazione con l'ortocheratologia notturna, gli autori raccomandano fortemente l'eliminazione dell'acqua del rubinetto da tutte le fasi di cura e manutenzione delle lenti per ortocheratologia.

➤ *Bilateral Acanthamoeba Keratitis After Orthokeratology, Kim E.C. 2010* ⁽⁷⁷⁾

Questo studio presenta un caso clinico di una donna ventiduenne, la quale ha sviluppato ulcere corneali bilaterali durante il trattamento ortocheratologico a causa di un'inadeguata manutenzione delle lenti. La presentazione di questo particolare soggetto ha lo scopo di sottolineare la possibilità che la cheratite si possa manifestare contemporaneamente in entrambi gli occhi. Nello specifico, è da evidenziare la complicata diagnosi di questo tipo della cheratite da Acanthamoeba, poiché non è difficile confonderla in un primo momento con una cheratite da Herpes Simplex, come successo in questa circostanza. Infatti, a causa della prima diagnosi errata, sono rimaste un'opacità corneale e una riduzione visiva. Anche in questo caso, gli autori raccomandano di prestare estrema cautela alle lenti e ai loro sistemi di manutenzione.

➤ *Orthokeratology-associated Infectious Keratitis in a Tertiary Care Eye Hospital in Hong Kong, Chan T.C. 2014* ⁽⁷⁸⁾

È stata condotta una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche di tutti i pazienti con cheratite infettiva associata all'ortocheratologia ricoverati presso l'Hong Kong Eye Hospital tra gennaio 2003 e dicembre 2013. Complessivamente sono stati inclusi 23 pazienti in questo studio. I soggetti si dividevano in 16 femmine e 7 maschi con un range di età media che variava dai 9 ai 23 anni. Tutti utilizzavano ortocheratologia notturna da 3 mesi fino a 10 anni, prima dell'insorgenza dell'infezione. Tutti i pazienti hanno dichiarato di avere una buona igiene delle lenti a contatto e non ricordavano alcuna lesione oculare precedente. Tutti i pazienti presentavano occhi rossi e dolorosi con un'acuità visiva ridotta e avevano un coinvolgimento oculare unilaterale della malattia. L'organismo più comunemente isolato è stato Pseudomonas aeruginosa (34,8%) e Acanthamoeba (26,1%). È interessante notare, però, che dei 32 casi di cheratite da Acanthamoeba correlata alle lenti a contatto nel periodo studiato di 10 anni, 12 (37,5%) erano dovuti a lenti per il trattamento ortocheratologico. Come nello studio precedente, la diagnosi e il trattamento della cheratite da Acanthamoeba sono difficili nella maggior parte dei casi, poiché le caratteristiche cliniche della AK sono variabili e possono assomigliare a quelle di un'infezione oculare erpetica. Questo potrebbe spiegare la durata della malattia relativamente più lunga delle cheratiti da Acanthamoeba nello studio attuale. I risultati di questo studio servono a ribadire il tema del rischio potenziale di cheratite infettiva associato all'ortocheratologia.

Year	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Ortho-K Acanthamoebas (Case)	0	2	0	1	1	2	0	0	0	3	3	12

Tabella 2: Distribuzione negli anni delle cheratiti da Acanthamoeba correlate a lenti ortocheratologiche. ⁽⁷⁸⁾

➤ *Acanthamoeba Keratitis among Rigid Gas Permeable Contact Lens Wearers in the United States, 2005 through 2011, Cope J.R. 2016* ⁽⁷⁹⁾

In questa indagine caso-controllo, i ricercatori hanno esaminato 37 pazienti portatori di lenti RGP residenti negli Stati Uniti con una diagnosi di AK dal 2005 al 2011. I pazienti e i gruppi controllo per questa analisi sono

stati identificati durante due indagini su focolai nel 2007 e nel 2011. Nella prima indagine del 2007, i pazienti sono stati identificati da personale del settore e il gruppo controllo è stato reclutato tramite una selezione casuale con l'unico criterio che non avessero una storia di AK. Nella seconda indagine (2011), sia i pazienti che il gruppo controllo sono stati reclutati da studi di oftalmologia e optometria partecipanti. Tra i pazienti, 9 portavano lenti RGP per ortocheratologia (24%), di cui quattro con un'età inferiore ai 25 anni, due con un'età compresa tra i 25 e i 55 anni e gli altri tre con un'età maggiore di 55 anni. L'unico limite di questo studio è che all'interno del gruppo controllo non vi erano soggetti portatori di lenti ortocheratologiche, per cui non hanno potuto ottenere nessun altro risultato su pazienti con questo tipo di lenti. Ad ogni modo sono stati identificati diversi fattori di rischio per l'AK, tra cui la conservazione delle lenti nell'acqua del rubinetto e il rabbocco della soluzione per lenti a contatto nella custodia.

➤ *Acanthamoeba keratitis related to contact lens use in a tertiary hospital in China, Li W. 2019* ⁽⁸⁰⁾

In questo articolo è stato proposto uno studio retrospettivo, al fine di riportare le caratteristiche cliniche e microbiologiche della cheratite da *Acanthamoeba* correlata all'uso di lenti a contatto presso il Beijing Tongren Hospital di Pechino da gennaio 2000 a dicembre 2017. Sono stati esaminati i risultati clinici di 61 pazienti affetti da AK, di cui 20 portatori di lenti a contatto morbide (32,8%) e 41 utilizzavano lenti ortocheratologiche (67,2%). Nello specifico, i soggetti portatori di lenti orto-k erano 16 maschi e 25 femmine, con un'età media di 17.05 ± 3.41 anni. Presenti tra questi anche 3 casi di cheratite bilaterale. Analogamente agli studi precedenti, circa l'87,8% dei pazienti che facevano uso di lenti ortocheratologiche sciavano le lenti e/o le custodie con acqua di rubinetto, comportamento confermato anche da un altro studio condotto in Egitto.⁽⁸¹⁾ Inoltre, il tasso di cheratoplastica terapeutica nello studio cinese è nettamente diminuito dopo il 2005 (3/22) rispetto al numero di pazienti che l'hanno richiesta precedentemente (8/19). Secondo gli studiosi, i portatori di lenti a contatto ortocheratologiche dovrebbero attenersi scrupolosamente alle buone pratiche di igiene delle lenti a contatto ed evitare l'esposizione delle lenti all'acqua del rubinetto per minimizzare il rischio di AK.

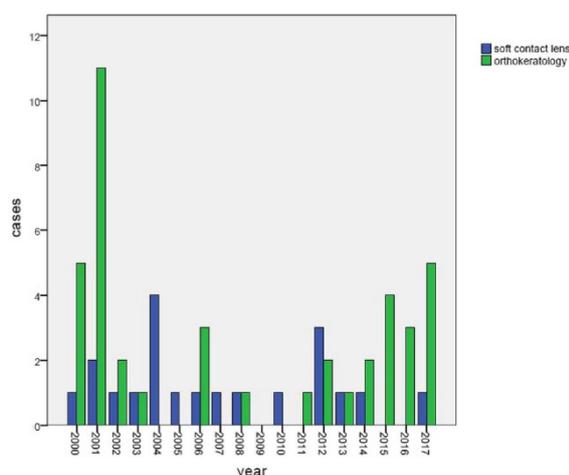


Figura 9: Distribuzione negli anni di cheratiti da *Acanthamoeba* associate a lenti a contatto. È possibile notare che per le lenti ortocheratologiche l'anno di massima insorgenza è stato il 2001. A quel punto, il governo è intervenuto per regolamentare il mercato dell'ortocheratologia e il numero di pazienti che vi si sottopongono è diminuito. I casi di AK correlati all'ortocheratologia sono diminuiti di conseguenza. ⁽⁸⁰⁾

➤ *Orthokeratology lens related Acanthamoeba keratitis, Wu J. 2021* ⁽⁸²⁾

In questo articolo viene effettuata una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche di tutti i pazienti visitati nella Clinica Oculistica dell'Union Hospital, nel Tongji Medical College e nel Huazhong University of Science durante un periodo di 12 mesi (da gennaio a dicembre 2019). In questa revisione, sono stati identificati due casi di AK correlati all'uso di lenti ortocheratologiche. Il primo caso riguarda una studentessa di 21 anni che si è presentata con una storia di trattamento ortocheratologico da 3 anni e con 2 giorni di intenso dolore, lacrimazione e riduzione visiva nell'occhio sinistro. Riferisce di sciacquare spesso lenti con l'acqua del rubinetto. Dopo aver accertato la presenza di Acanthamoeba, è stata subito indirizzata ai trattamenti antiamebici. Analogamente, il secondo caso presentato riguarda una studentessa di 17 anni, all'ultimo anno di scuola superiore, la quale utilizzava lenti ortocheratologiche da un anno ed è stata indirizzata alla clinica dopo 4 giorni di sintomi analoghi alla ragazza precedente. Infatti, anch'essa riporta che spesso tocca le lenti direttamente con le mani bagnate dopo essersi lavata le mani con l'acqua del rubinetto.

All'interno di questo studio è stata elaborata una ricerca, dove vengono analizzati 20 casi clinici di pazienti che utilizzavano lenti OK. A conferma dei risultati ottenuti, hanno riportato che l'incidenza più alta di AK si è verificata nella fascia di età compresa tra i 10 e i 19 anni e si è riscontrata una preponderanza femminile (rapporto maschi/femmine di 1,0-2,3). Il fattore di rischio più comune per l'AK nei portatori di lenti OK è stato il risciacquo delle lenti o delle custodie con acqua di rubinetto. Inoltre, pratiche quali: procedure inappropriate per la cura delle lenti, mancata osservanza da parte del portatore alle istruzioni dello specialista e l'uso persistente delle lenti nonostante il fastidio, sono emersi come potenziali fattori di rischio per la cheratite da Acanthamoeba.

➤ *Overnight orthokeratology-associated Acanthamoeba keratitis at a tertiary referral hospital in Taiwan, Hsu C.C. 2022* ⁽⁸³⁾

È stata condotta una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche di 35 pazienti affetti da AK trattati tra il 2001 al 2016 presso il Taipei Veterans General Hospital di Taiwan. Dei 35 pazienti inclusi, 13 avevano AK associata a trattamento ortocheratologico, mentre gli altri 22 pazienti avevano AK associate a lenti a contatto morbide. Nessun paziente con AK associata a lenti ortocheratologiche è stato trattato prima del 2008, ma sorprendentemente ne sono stati identificati 13 dal 2010 al 2016 con un picco d'incidenza nel 2016 (il 50% di tutti i pazienti). I soggetti avevano un'età compresa tra gli 11 e i 21 anni e la maggior parte erano di sesso femminile (10 ragazze su 13 soggetti). Da specificare che in questo studio il maggior numero di soggetti non era correlato alla mancata osservanza da parte del portatore delle norme di pulizia e conservazione delle lenti a contatto con fonti d'acqua contaminate. Ciò implica che l'uso di lenti ortocheratologiche di per sé può comunque aumentare il rischio di AK. Gli studiosi indicano che una diagnosi precoce e un trattamento corretto possano fornire buoni risultati ai pazienti con cheratite da Acanthamoeba associata a lenti ortocheratologiche.

CONCLUSIONI

AUTORE	ANNO	FASE DI STUDIO	AREA GEOGRAFICA	NUMERO CASI	SESSO	ETA'	MONO/BILATERALE
Lü L.	2001	2001	CINA	8	11F 2M	13-19	MONOLATERALE
Xuguang S.	2003	da GIUGNO 2001 a FEBBRAIO 2002	CINA	4	2F 2M	15-19	MONOLATERALE
Watt K.G.	2007	dal 2001 al 2007	CINA TAIWAN AUSTRALIA STATI UNITI	41	27F 14M	8-15	MONOLATERALE
Kim E.C.	2010	2009	SEUL	1	1F	22	BILATERALE
Chan T.C	2014	da GENNAIO 2003 al 2013	HONG KONG	12	8F 4M	9-23	MONOLATERALE
Cope J.R.	2016	dal 2005 al 2011	STATI UNITI	9	3F 6M	2 <25 3 >55	MONOLATERALE
Li W.	2019	da GENNAIO 2000 a DICEMBRE 2017	CINA	41	25F 16M	14-21	3 CASI BILATERALE
							38 CASI MONOLATERALE
Wu J.	2021	1 ANNO	CINA	2	2F 0M	7-21	MONOLATERALE
				20	12F 8M	10-19	
Hsu C.C.	2022	dal 2001 al 2016	TAIWAN	13	10F 3M	11-21	MONOLATERALE

Tabella 2: Tabella riassunti degli studi precedenti.

Negli studi analizzati precedentemente e riassunti nella tabella sovrastante, è possibile estrapolare diverse informazioni legate alla cheratite da *Acanthamoeba* correlata all'utilizzo di lenti per il trattamento ortocheratologico. Si nota, come la maggior parte delle ricerche siano state trattate in Cina e nelle zone circostanti, come Taiwan e Hong Kong. Questo fattore è possibile associarlo al fenomeno di alta miopia che da diversi decenni colpisce fortemente la zona asiatica. Per questo motivo i trattamenti per rallentare la miopia, come l'ortocheratologia, sono di frequente utilizzo. Si può constatare attraverso alcune statistiche incomplete che più di 1,2 milioni di lenti OK siano state vendute solo in Cina nel 2019. ⁽⁸²⁾ Un altro dato che

viene dedotto in questi studi è che la maggior parte delle cheratiti da *Acanthamoeba* si sono verificate intorno ai primi anni 2000, in particolare il picco di incidenza si ha nel 2001. Ciò è dovuto alla maggior proposta da parte del personale competente all'utilizzo di queste lenti, viste le numerose innovazioni e scoperte in questa branca della contattologia.

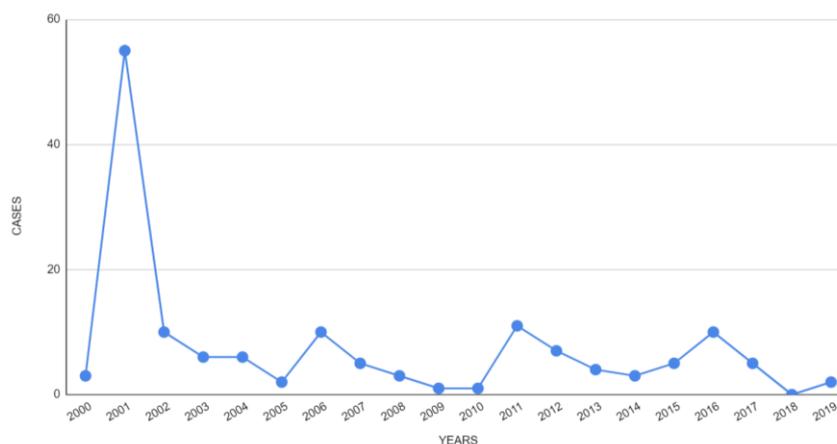


Figura 10: Incidenza dei casi negli anni tra gli studi considerati.

Da sottolineare che la maggior parte dei soggetti affetti da cheratite da *Acanthamoeba* sono risultati essere maggiormente donne con un'età compresa dagli 8 anni a circa 22 anni. È possibile spiegare questa tendenza, visto l'interesse nel rallentare la miopia nei soggetti più giovani.

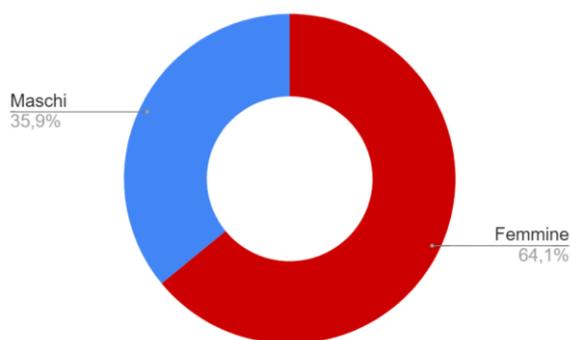


Figura 11: Distribuzione dei casi secondo il loro genere tra gli studi considerati.

Infine, tutti gli studi convergono nel sostenere che la maggior parte delle cheratiti da *Acanthamoeba* sono dovute alla scarsa compliance e manutenzione delle lenti a contatto da parte del soggetto. In particolare, il portatore dovrebbe evitare: l'esposizione delle lenti all'acqua del rubinetto e di usare l'acqua come soluzione di risciacquo o conservazione delle lenti; mentre, dovrebbe sostituire frequentemente la custodia delle lenti a contatto. Inoltre, i contattologi dovrebbero valutare attentamente i candidati per l'ortocheratologia per garantire che possano rispettare le raccomandazioni igieniche da loro segnalate.

2.2 PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Lo *Pseudomonas aeruginosa* è un batterio Gram-negativo, a forma di bastoncello, aerobico, non sporigeno, in grado di causare una varietà di infezioni gravi e potenzialmente devastanti sia negli ospiti immunocompetenti che immunocompromessi. ⁽⁸⁴⁾ Lo *pseudomonas aeruginosa* è un patogeno opportunisto e onnipresente, che ha la capacità di sopravvivere in diverse varietà di condizioni ambientali. È possibile trovarlo comunemente nell'ambiente, come nel suolo, nell'acqua, nelle piante e nelle acque reflue. ⁽²²⁾ La modalità di infezione dello *pseudomonas*, negli anni, è stata oggetto di grande interesse. In uno studio, nel quale sono stati coinvolti dei soggetti portatori di lenti RGP corneali, è stato evidenziato che la flora congiuntivale era stata significativamente alterata dopo l'uso delle lenti; infatti, trovarono un aumento di microrganismi potenzialmente patogeni, compresi batteri gram-negativi. ⁽²²⁾ Tuttavia, successivamente fu scoperto che l'epitelio corneale in assenza di lenti a contatto è notevolmente resistente all'infezione da *Pseudomonas*, grazie grazie alle complesse e serrate strutture giunzionali che uniscono le cellule epiteliali (tight junction o zonula occludens) ed alla barriera protettiva formata dallo strato muscoso del film lacrimale. ⁽⁸⁵⁾ Da notare, come lo *Pseudomonas aeruginosa* possieda una varietà di fattori di virulenza e molti meccanismi per la resistenza agli antibiotici, tra cui i sistemi di efflusso e gli enzimi che inattivano gli antibiotici. ⁽⁸⁶⁾

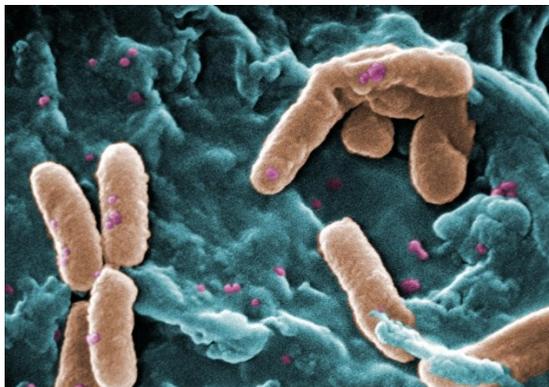


Figura 12: Pseudomonas aeruginosa ⁽⁸⁷⁾

CHERATITI DA PSEUDOMONAS AERUGINOSA

La cheratite batterica (BK) è la forma più frequente di cheratite microbica ⁽⁴⁷⁾ ed è una delle cause più comuni di disabilità visiva negli adulti in età lavorativa. ⁽⁸⁸⁾ I batteri più comuni che causano cheratite batterica includono lo *Pseudomonas aeruginosa*, lo *Staphylococcus aureus*, lo *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus pneumoniae*. ⁽⁸⁹⁾ Gli ultimi decenni hanno visto un rapido aumento dei portatori di lenti a contatto a livello globale, con conseguente aumento proporzionale della cheratite batterica. ⁽⁹⁰⁾ Sebbene vi sia una crescente ricerca nelle indagini di laboratorio molecolare e una terapia antimicrobica mirata, la cheratite batterica rimane una causa pericolosa per la vista nelle aree

sottosviluppate e rurali a livello globale. ⁽⁹¹⁾ La cheratite batterica è una condizione che richiede una diagnosi molto rapida, poiché può progredire rapidamente verso gravi complicanze se non viene trattata tempestivamente. ⁽⁹²⁾

I principali meccanismi di difesa contro le infezioni microbiche sono le barriere anatomiche (ciglia, palpebre, epitelio congiuntivale e corneale intatto), le barriere meccaniche (lo strato di muco del film lacrimale ed in generale il sistema lacrimale) e le difese immunitarie (i costituenti del film lacrimale, IgA, lattoferrina e lisozima). Quando queste barriere sono alterate (in primis l'integrità dell'epitelio corneale) ed i meccanismi di difesa dell'occhio compromessi il rischio di cheratite batterica aumenta pericolosamente. ⁽⁸⁵⁾

I principali fattori di rischio predisponenti per la cheratite batterica sono: l'uso delle lenti a contatto, la pulizia inadeguata, il risciacquo con l'acqua del rubinetto, la scarsa di igiene e la contaminazione delle soluzioni per la manutenzione delle LaC. ⁽⁹³⁾ Altre cause o fattori di rischio sono traumi, lesioni da corpo estraneo, lesioni chimiche, meccaniche e termiche, precedenti interventi chirurgici oculari. ⁽⁹⁴⁾ Da notare, come il principale fattore di rischio per BK nei paesi sviluppati è l'uso di lenti a contatto ⁽⁹⁵⁾, mentre il trauma è il principale fattore di rischio nei paesi in via di sviluppo. ⁽⁹⁵⁾ Alcuni studi hanno dimostrato che il rischio di cheratite correlata alle lenti a contatto diminuisce con l'aumentare dell'età. ⁽⁹⁶⁾

Nella patogenesi di una cheratite infettiva in un portatore di lenti a contatto gioca un ruolo chiave il danno all'epitelio corneale. Un epitelio integro è molto resistente da qualsiasi agente patogeno; un epitelio danneggiato da una lente a contatto sia per fattori fisici (microtraumi e micro-abrasioni da manipolazione) che chimici (ipossia indotta da uso scorretto e/o non adeguato della lente) rappresenta "la porta di ingresso" del microrganismo nello stroma e quindi il punto di partenza dell'infezione.

La prevalenza di BK varia in base alla posizione geografica; è presente una grande disparità tra le popolazioni dei paesi sviluppati come gli Stati Uniti e l'Europa rispetto ai paesi in via di sviluppo come l'India, il Nepal, il Pakistan e il Bangladesh. ⁽⁹¹⁾ Come visto precedentemente, questa variazione può essere legata al fatto che i paesi meno industrializzati abbiano una percentuale di utilizzo di LaC significativamente inferiore. ⁽⁹⁷⁾ Uno studio condotto in due ospedali a Los Angeles (USA) ha evidenziato come lo *Pseudomonas aeruginosa* sia il batterio gram-negativo più comune. ⁽⁹⁸⁾ Un'altra analisi negli Stati Uniti ha riscontrato analogamente una maggiore prevalenza di organismi gram-negativi negli Stati Uniti meridionali rispetto alla parte settentrionale del paese. ⁽⁹⁹⁾

I sintomi tipici di una cheratite batterica sono: il dolore, il quale può essere anche molto violento ed insopportabile, fotofobia, offuscamento e calo del visus (la sensazione di corpo estraneo la toglierei, è scontata). I segni relativi alla BK sono lacrimazione ed iperemia, secrezione mucopurulenta o purulenta, danno epiteliale, infiltrato stromale più o meno profondo e nei casi più gravi una vera ulcera corneale con edema peri-lesionale o diffuso ed anello immunitario con opacizzazione corneale e pieghe della membrana di Descemet. ⁽¹⁰⁰⁾

La diagnosi si basa sulla valutazione clinica e sugli esami microbiologici di laboratorio. In tutti i pazienti con sospetta cheratite batterica è indicato fare rapidamente un tampone congiuntivale con successivo esame microbiologico per ricercare in coltura i possibili agenti patogeni ed ottenere così un eventuale antibiogramma con la suscettibilità agli antibiotici prima di iniziare una terapia antimicrobica mirata. ⁽⁹⁶⁾

L'American Academy of Ophthalmology (AAO) inoltre consiglia lo "scraping corneale" ossia la raschiatura diretta della lesione e la coltura in presenza dei seguenti quadri clinici: ampio infiltrato corneale associato a un significativo coinvolgimento o fusione dello stroma, infezione cronica o non responsiva alla terapia antibiotica ad ampio spettro, storia precedente degli interventi chirurgici alla cornea, infiltrati multipli sulla cornea o caratteristiche cliniche atipiche che suggeriscono cheratite fungina, amebica o micobatterica. ⁽¹⁰¹⁾

I campioni di BK vengono raccolti dall'area di infiltrazione corneale utilizzando degli aghi dopo aver instillato un collirio anestetico. ⁽⁹⁵⁾ La colorazione di Gram riesce ad identificare batteri, funghi, amebe e microsporidi e a distinguere i microrganismi Gram-positivi (viola) e Gram-negativi (rosa). ⁽⁹⁶⁾ La colorazione di Gram rileva il tipo di organismo nel 60%–75% dei casi batterici. ⁽⁹⁵⁾

Il trattamento medico deve iniziare immediatamente per evitare gravi complicazioni. ⁽¹⁰¹⁾ Inizialmente è di tipo empirico e viene prescritta una terapia antibiotica ad ampio spettro, la quale copre sia i batteri gram-positivi che quelli negativi. Successivamente, quando sono disponibili i risultati della coltura (dopo 48-72 ore), il trattamento deve passare a una terapia antibatterica mirata. Infatti, il trattamento deve essere modificato in base ai risultati della coltura e dei test di sensibilità. ⁽¹⁰¹⁾ Nelle ulcere periferiche che non coinvolgono l'asse visivo, si inizia la monoterapia. Invece, nel caso di ulcere stromali più grandi e profonde, è preferibile procedere con due antibatterici per prevenire conseguenze irreversibili che possano minacciare la vista. ⁽¹⁰¹⁾

STUDI CLINICI

➤ *Infectious keratitis related to overnight orthokeratology, Hsiao C.H. 2005* ⁽¹⁰²⁾

Sono state analizzate le cartelle cliniche di un ospedale di Taiwan (Chang Gung Memorial Hospital) per identificare l'incidenza di cheratiti microbiche correlate al trattamento ortocheratologico. Tra aprile 2000 e marzo 2003 sono stati trattati 13 pazienti affetti da MK coltura positiva, i quali avevano un'età compresa tra i 9 e i 21 anni. Il microrganismo maggiormente isolato è stato lo *Pseudomonas aeruginosa* con ben 9 casi su 13. Il periodo contrassegnato dall'inizio del trattamento ortocheratologico e l'insorgenza della cheratite microbica è risultato molto variabile, con una media di 2 anni.

➤ *Infectious keratitis related to orthokeratology, Sun X. 2006* ⁽¹⁰³⁾

Questo articolo riporta uno studio retrospettivo su 28 casi di cheratite infettiva relazionata a lenti ortocheratologiche, diagnosticati dall'Istituto di Oftalmologia di Pechino da marzo 2000 ad agosto 2001. Dei 28 casi, 8 presentavano un'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*. Nello specifico, 4 ragazzi e 4 ragazze, con un'età compresa tra i 12 e i 20 anni. La durata del trattamento prima dell'insorgenza della MK varia da 2

settimane a 2 anni. Numerosi fattori possono contribuire allo sviluppo di cheratite microbica da *Pseudomonas aeruginosa*, tra cui: il raggio base piatto delle lenti ortocheratologiche; l'edema corneale dovuto alla mancanza d'ossigeno; e le temperature più elevate, causate dalla chiusura delle palpebre durante la notte, permettono una maggior possibilità di colonizzazione batterica.

➤ *Trends in Microbial Keratitis Associated With Orthokeratology, Watt K.G. 2007* ⁽⁷⁶⁾

Questa revisione, già stata discussa tra gli studi clinici relativi alle cheratiti da *Acanthamoeba*, ha esaminato le tendenze della cheratite microbica in ortocheratologia tramite l'analisi di numerosi case report trattati dal 2001 al 2007. Tra i 123 casi registrati di MK associati all'ortocheratologia, il microrganismo maggiormente isolato era lo *Pseudomonas aeruginosa*, il quale è stato riscontrato in 46 casi (il 37% di tutti i 123 casi). Prevalentemente questi casi si sono verificati nella zona dell'Asia orientale, tranne nove casi (38% dei 24 casi di cheratite microbica al di fuori dell'Asia orientale) che si sono verificati negli Stati Uniti e in Australia. Un'ulteriore ricerca ha mostrato che le lenti ortocheratologiche, prodotte in quegli anni, erano spesso realizzate con materiali non gas-permeabili e applicate da personale non specializzato, i quali non avevano accesso a corsi di formazione e attrezzature cliniche adeguate. ⁽¹⁰⁴⁾ Gli studiosi sottolineano l'importanza degli esami preliminari nell'applicazione di lenti ai bambini, di un'approfondita educazione alla manutenzione delle lenti, e un attento monitoraggio dei pazienti da parte dello specialista.

➤ *Microbial keratitis in orthokeratology: the Australian experience, Watt K.G. 2007* ⁽¹⁰⁵⁾

Questo studio è stato condotto per esaminare i dati demografici dell'ortocheratologia in Australia per far emergere eventuali casi di cheratite microbica non documentati. A tal fine, nel gennaio 2005 è stato consegnato un questionario ai 62 membri della Società di Ortocheratologia Australia (SA), in cui venivano chiesti i dati demografici dei pazienti con trattamento ortocheratologico e tutte le risposte avverse all'utilizzo di queste lenti che avevano riscontrato. Le risposte sono arrivate da 33 dei 62 professionisti intervistati (53%) e sulla base di queste stime sono stati contati 3.160 pazienti in cura con il trattamento ortocheratologico (anche se questo dato è probabilmente una sottostima), i quali rappresentano circa lo 0,5% della popolazione totale dei portatori di LaC in Australia. L'indagine ha scoperto otto casi di MK che si sono verificati tra il 1997 e 2005, dalla quale è emerso che l'organismo infettante in quattro casi è stato *Pseudomonas aeruginosa* e in due casi, *Acanthamoeba* spp. I pazienti erano tre ragazze e un ragazzo, con un'età compresa tra i 13 e i 17 anni. Due casi di infezione si sono verificati dopo aver indossato le lenti per più di un anno; mentre gli altri due hanno sviluppato l'infezione dopo solo una settimana di utilizzo. Anche in questa ricerca, gli studiosi raccomandano una corretta cura delle lenti, a seguito della scarsa compliance osservata in questi casi, e un regolare programma di follow-up per la valutazione della salute oculare.

- *Orthokeratology associated microbial keratitis, Shehadeh-Masha'our R. 2009* ⁽¹⁰⁶⁾

In Israele sono stati analizzati una serie di casi di cheratite microbica associata a lenti ortocheratologiche. Sono stati riportati quattro casi, due ragazzi e due ragazze, di età compresa tra i 14 e i 23 anni. I quattro pazienti hanno riferito di provare forti dolori oculari, fotofobia e una diminuzione della vista. In tutti i casi il patogeno identificato è stato lo *Pseudomonas aeruginosa*, coltivato sia da raschiature corneali sia dallo stoccaggio delle custodie. L'utilizzo notturno delle lenti ortocheratologiche sembra avere un ruolo principale nella patogenesi della cheratite infettiva, a causa della mancanza d'ossigeno che altera la barriera epiteliale, rendendo l'occhio maggiormente esposto e vulnerabile alle cheratiti.

- *Orthokeratology-associated Infectious Keratitis in a Tertiary Care Eye Hospital in Hong Kong, Chan T.C. 2014* ⁽⁷⁸⁾

In questa revisione, già precedentemente analizzata, il patogeno più comunemente isolato, dalla raschiatura corneale a cui sono stati sottoposti i soggetti, è stato lo *Pseudomonas aeruginosa* (34,8%); inoltre, il microrganismo è stato identificato in ben 5 casi anche sulle superfici delle lenti a contatto e delle loro custodie. I ricercatori hanno individuato come principali fattori che rendono maggiormente suscettibile la cornea alle infezioni: l'ipossia corneale, la compressione delle lenti dovuta alla particolare geometria e l'assenza di ammiccamento che non riesce a distribuire il lisozima sulla superficie corneale.

- *Pediatric Microbial Keratitis in Taiwan: Clinical and Microbiological Profiles, 1998–2002 Versus 2008–2012, Lee Y.S. 2014* ⁽¹⁰⁷⁾

Questo articolo presenta uno studio retrospettivo e osservazionale, nel quale i ricercatori sono andati a confrontare il cambiamento dei profili clinici e microbiologici della cheratite microbica pediatrica tra il 1998-2002 ⁽¹⁰⁸⁾ e il 2008-2012. Sono state revisionate le cartelle cliniche dei pazienti affetti da cheratiti microbiche pediatriche tra gennaio 2008 e dicembre 2012 nell'ospedale Chang Gung Memorial di Taiwan, lo stesso che fu usato nelle ricerche condotte tra il 1998 e il 2002; al fine di determinare i recenti fattori predisponenti e gli spettri microbiologici, quindi identificare i cambiamenti nelle tendenze della malattia dopo l'intervallo di 10 anni. I pazienti inclusi in questo studio nel periodo 2008-2012 sono stati 67, di cui 25 maschi (37,3%) e 42 femmine (62,7%) con un'età media di 10 anni. Da specificare che il sesso e l'età dei pazienti era simile nei due periodi, ma la prevalenza della malattia è stata più alta nel gruppo degli adolescenti del 2008-2012. Come nel precedente studio del 1998-2002, i risultati hanno dimostrato che il maggior fattore di rischio anche nel 2008-2012 è l'utilizzo di lenti a contatto. La proporzione di utilizzo di LaC è aumentata dal 40,7% al 52,9%, ciò è riconducibile principalmente all'aumento del tasso dell'uso del trattamento ortocheratologico dal 9,9% al 19,1%. Nello studio attuale, più di un terzo dei portatori di lenti a contatto utilizzava l'ortocheratologia notturna e si è registrato un aumento significativo della frequenza di cheratite correlata all'ortocheratologia tra i 2 periodi di studio. A livello microbiologico le ricerche hanno mostrato che lo *Pseudomonas aeruginosa*, come nel periodo 1998-2002, è stato il patogeno più isolato nel periodo 2008-2012 (30,6%). È da evidenziare

che lo spettro dei microrganismi responsabili della cheratite microbica varia a seconda della posizione geografica, del clima e dei fattori predisponenti prevalenti. ⁽¹⁰⁸⁾ Quindi, si può dedurre che la predominanza dell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* in questo studio potrebbe riflettere sia la prevalenza geografica del microrganismo sia le ulcere corneali correlate alle lenti a contatto. In conclusione, i ricercatori si raccomandano che gli specialisti del settore avvertano i propri pazienti in età pediatrica e i loro genitori di questa potenziale complicanza e li sensibilizzino ad un uso corretto e igienico delle lenti a contatto, in particolare delle lenti ortocheratologiche.

	1998–2002 N (%)	2008–2012 N (%)
Età	10.3 (5.3)	10.3 (5.3)
Sesso	Maschi 36 (46.2) Femmine 42 (53.8)	Maschi 25 (37.3) Femmine 42 (62.7)
Lenti a contatto	33 (40.7)	36 (52.9)
Ortocheratologia	8 (9.9)	13 (19.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (75)	9 (69.2)

Tabella 3: Confronto dei dati dei due diversi studi.

CONCLUSIONI

AUTORE	ANNO	FASE DI STUDIO	AREA GEOGRAFICA	NUMERO CASI	SESSO	ETÀ
Hsiao C.H.	2005	da APRILE 2000 a MARZO 2003	TAIWAN	9	4F 5M	9 - 21
Sun X.	2006	da MARZO 2000 ad AGOSTO 2001	CINA	8	4F 4M	12 - 20
Watt K.G.	2007	dal 2001 al 2007	CINA TAIWAN AUSTRALIA STATI UNITI	46	30F 16M	8 - 15
Watt K.G.	2007	dal 1997 al 2005	AUSTRALIA	4	3F 1M	13 - 17
Shehadeh- Masha'our R.	2009	2008	ISRAELE	4	2F 2M	14 - 23
Chan T.C.	2014	da GENNAIO 2003 al 2013	HONG KONG	6	4F 2M	9 - 23
Lee Y.S.	2014	da GENNAIO 1998 a DICEMBRE 2002	TAIWAN	6	4F 2M	9 - 21

AUTORE	ANNO	FASE DI STUDIO	AREA GEOGRAFICA	NUMERO CASI	SESSO	ETÀ
		da GENNAIO 2008 a DICEMBRE 2012		9	6F 3M	10 – 20

Tabella 4: Tabella riassunti degli studi precedenti.

Dagli studi esaminati è possibile estrapolare numerose informazioni rispetto alla cheratiti da *Pseudomonas* associate a lenti ortocheratologiche. In primo luogo, gli studi analizzati evidenziano i risultati ottenuti in diverse zone geografiche, tra queste: Australia, Hong Kong, Israele e Stati Uniti; sebbene la maggior incidenza di casi si confermi in paesi come Cina e Taiwan. Questo è dovuto, come ribadito in precedenza, ad un'importante prevalenza di miopia nella zona asiatica, che si traduce in un maggior utilizzo di trattamenti per la miopia, come l'ortocheratologia. Si può notare che, a differenza della cheratite da *Acanthamoeba*, sembra che l'incidenza delle cheratiti da *Pseudomonas aeruginosa* sia abbastanza regolare e stabile negli anni, senza particolari picchi o anomalie.

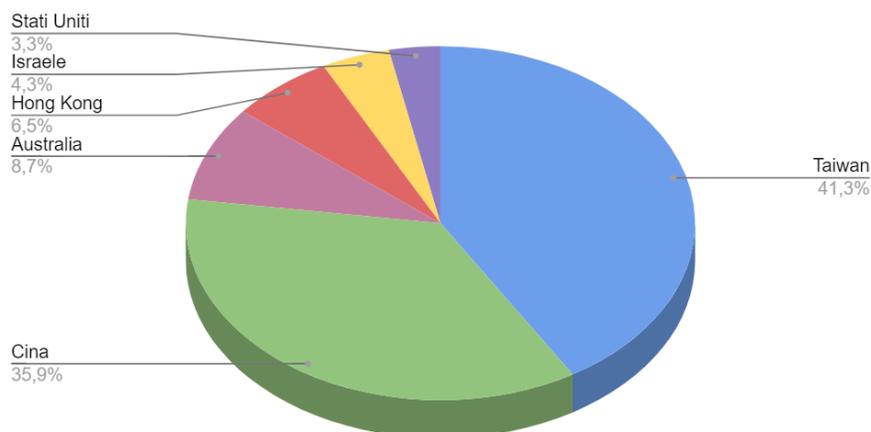


Figura 13: Incidenza dei casi secondo l'area geografica tra gli studi analizzati.

In secondo luogo, si conferma che le ragazze in età adolescenziale siano i soggetti più a rischio di cheratiti batteriche, essendo loro le maggiori portatrici di lenti ortocheratologiche.

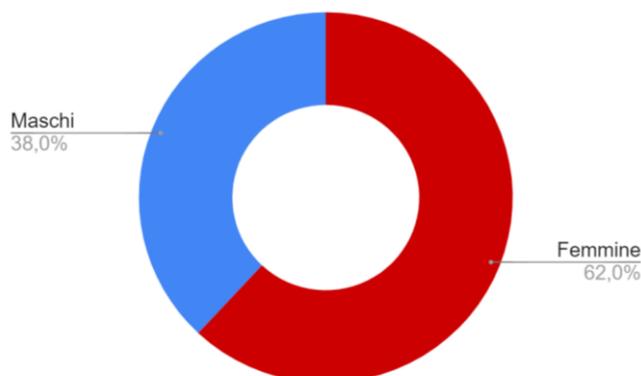


Figura 14: Distribuzione dei casi secondo il loro genere tra gli studi analizzati.

Diversi sono i fattori che possono contribuire allo sviluppo di cheratite da *Pseudomonas aeruginosa*, tra cui:

- La particolare geometria della lente ortokeratologica.

Questo design presenta una zona centrale più piatta rispetto alla zona periferica, ciò predispone la cornea a possibili abrasioni centrali se le lenti non sono progettate correttamente.

- L'utilizzo notturno delle lenti ortokeratologiche.

Nonostante l'elevata permeabilità all'ossigeno delle lenti, è possibile che si sviluppi un edema corneale da mancanza di ossigeno, il quale compromette la corretta fisiologia del sistema corneale.

- Le temperature corneali elevate.

A causa della chiusura delle palpebre per un periodo di tempo prolungato, le lenti sono bloccate in un ambiente a temperatura elevata, che agevolano la crescita microbica.

- La scarsa igiene dei portatori di lenti ortokeratologiche.

2.3 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Lo *Staphylococcus aureus* è un batterio Gram-positivo (colorazione viola per il test di Gram) ed è il più importante patogeno tra la famiglia degli stafilococchi. ⁽¹⁰⁹⁾ Può crescere aerobicamente o anaerobicamente a temperature comprese tra 18°C e 40°C e le sue colonie presentano un caratteristico raggruppamento a grappolo (cocchi) e un pigmento dorato, da cui il nome. ⁽⁵⁵⁾ L'habitat dello *Staphylococcus aureus* è l'ambiente naturale e la normale flora umana, nello specifico la pelle e le mucose degli individui. ⁽¹¹⁰⁾ Si stima che circa la metà di tutti gli adulti sia colonizzato da questo batterio; alcuni individui tendono a presentare tassi più elevati di colonizzazione, quasi fino all'80%, come gli operatori sanitari, pazienti ospedalizzati e pazienti immunocompromessi. ⁽¹⁰⁹⁾ La trasmissione avviene in genere da contatto diretto. ⁽¹⁰⁹⁾ È importante identificarlo e differenziarlo biochimicamente, per questo vengono effettuati diversi test: catalasi positiva (tutte le specie patogene di *Staphylococcus*), coagulasi positiva (per distinguere *Staphylococcus aureus* da altre specie di *Staphylococcus*), novobiocina sensibile (distinguere da *Staphylococcus saprophyticus*) e fermentazione del mannitolo positiva (per distinguerla da *Staphylococcus epidermidis*). ⁽¹¹¹⁾ È possibile specificare che lo *Staphylococcus aureus* è catalasi positivo e coagulasi-positivo ⁽¹¹¹⁾; dove, la catalasi è un enzima che permette la sopravvivenza di questo batterio abbattendo l'idrogeno perossido, un meccanismo di difesa ospite ⁽¹¹¹⁾, mentre la coagulasi è un catalizzatore che permette al batterio di sfuggire ai meccanismi di difesa proteggendosi all'interno di coaguli di fibrina. ⁽⁵⁵⁾ Pertanto, il trattamento delle infezioni provocate dallo *Staphylococcus aureus* è difficile da gestire, anche a causa dell'emergere di ceppi multiresistenti come l'MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina). ⁽¹¹⁰⁾

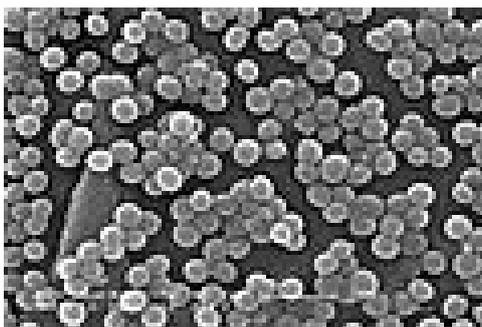


Figura : Staphylococcus aureus ⁽¹¹²⁾

CHERATITI DA STAPHILOCOCCUS AUREUS

Lo *Staphylococcus aureus* è uno dei patogeni più comuni nella cheratite batterica, malattia già trattata precedentemente. ⁽¹¹³⁾ Sebbene la prevalenza della cheratite da *Staphylococcus aureus* sia variabile in tutto il mondo, rappresenta un grave problema sanitario poiché presenta una gamma di diversi fattori di virulenza che gli consentono di resistere alle difese immunitarie dell'ospite. ⁽¹¹⁴⁾ Infatti, l'emergere di ceppi di MRSA è clinicamente rilevante perché limita le opzioni di trattamento per l'infezione da MRSA.

Il fattore di rischio più significativo è l'igiene non corretta delle lenti a contatto, poiché questo batterio Gram-positivo è in grado di formare un biofilm sulla cornea e sulle lenti a contatto. ⁽¹¹⁵⁾ Il biofilm protegge le popolazioni batteriche dalle difese dell'ospite e contribuisce alla resistenza agli antibiotici. ⁽¹¹⁶⁾

A livello epidemiologico, numerose ricerche effettuate negli ultimi anni hanno confermato l'incremento della prevalenza di cheratiti da *Staphylococcus aureus* in diverse aree geografiche. Nel nord-est dell'Inghilterra è stato riscontrato un aumento complessivo dell'incidenza di cheratite Gram-positiva contestualmente correlato ad una diminuzione dell'incidenza di Gram-negativi nell'arco di 10 anni. ⁽¹¹⁷⁾ Un altro studio condotto presso il Manchester Royal Eye Hospital ha evidenziato una tendenza decrescente di Gram-positivi ma un aumento significativo dei casi di SA in 12 anni. ⁽¹¹⁸⁾ Analogamente, una ricerca svolta all'University of California (San Francisco) ha riscontrato che la cheratite batterica da *Staphylococcus aureus* è la più comune tra le colture Gram-positive. Inoltre, ha anche riportato un aumento dell'incidenza dell'MRSA, il quale contribuisce al 25% delle colture di *Staphylococcus aureus*. ⁽¹¹⁹⁾

I sintomi tipici che si presentano durante la cheratite da *Staphylococcus aureus* non sono specifici, includono dolore, lacrimazione eccessiva e fotofobia. ⁽¹²⁰⁾ I segni relativi a questo tipo di cheratite sono ulcerazione corneale rotondeggiante o ovale localizzata, infiltrati stromali grigiastri/bianchi, bordi distinti, foschia stromale circostante minima.

STUDI CLINICI

- *Non-Compliance and Microbial Contamination in Orthokeratology*, Cho P. 2009 ⁽¹²¹⁾

L'obiettivo di questa analisi è quello di determinare i tassi di contaminazione microbica nelle soluzioni e negli accessori per le lenti di portatori di lenti ortocheratologiche ed esaminare come cambiano i risultati con delle

sostituzioni mensili e dei follow-up da parte degli specialisti. Lo studio ha rilevato anche i livelli di conformità auto-segnalati dai pazienti sulla cura delle lenti e degli accessori associati ai tassi di contaminazione microbica trovati. In questa ricerca sono stati inclusi 38 pazienti, 25 maschi e 13 femmine, con un'età compresa tra i 10 e i 16 anni, tutti portatori di lenti ortho-k da almeno 6 mesi. Ai soggetti è stato chiesto di portare le loro lenti ortho-k, le soluzioni di cui fanno uso (detergente, soluzioni saline, conservazione e lacrime artificiali) e gli accessori comunemente usati per le lenti (custodie, ventose per la rimozione delle lenti) alla loro prima visita. Tutti gli articoli, tranne le lenti ortho-k, sono stati sostituiti ad ogni visita di raccolta dati, ovvero una volta al mese per tre mesi. È importante notare che i campioni sono stati raccolti dalla superficie della lente, dalle soluzioni e dagli accessori. Alla prima visita di raccolta del campione, al soggetto e/o al genitore, in base a chi eseguiva le procedure di pulizia, sono state poste una serie di domande preimpostate sulla loro compliance.

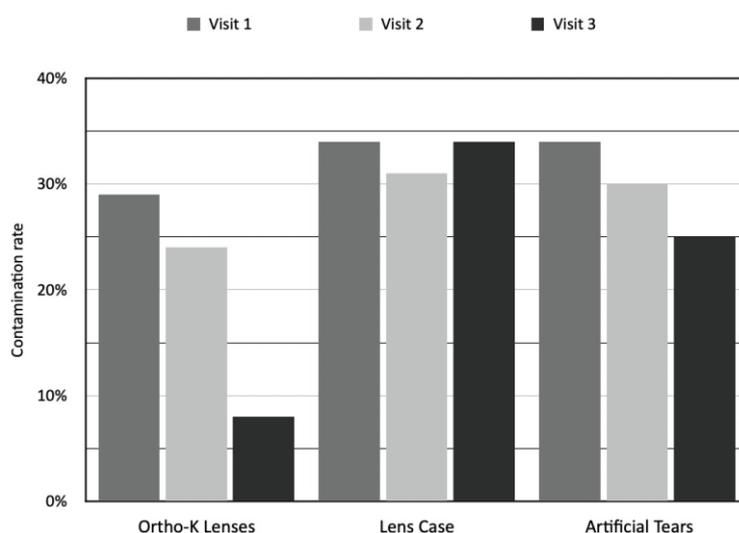


Figura : Tassi di contaminazione microbica di lenti ortocheratologiche, portalenti e lacrime artificiali durante le tre visite di raccolta dati. ⁽¹²¹⁾

Level of compliance	Number of subjects (%)		
	Lenses	Solutions	Accessories
High	27 (52%)	28 (54%)	17 (33%)
Medium	21 (40%)	22 (42%)	13 (25%)
Low	4 (8%)	2 (4%)	22 (42%)

Tabella : Livelli di compliance, rilevati durante la prima visita, sulle procedure di cura di lenti, soluzioni e accessori (portalenti). ⁽¹²¹⁾

Come si evince dal grafico i portalenti e le lacrime artificiali sono stati gli articoli maggiormente contaminati. Tali tassi di contaminazione potrebbero essere dovuti al fatto che il contenitore portalenti offre un ambiente molto favorevole alla crescita del biofilm, e che i contenitori di lacrime artificiali entrano facilmente in contatto con le ciglia o le palpebre durante l'applicazione delle gocce negli occhi. Nella tabella sono stati

schematizzati i risultati sulla compliance dei soggetti, ovvero le risposte ottenute durante la prima visita attraverso le interviste fatte ai portatori e/o ai loro genitori. Tra le maggiori violazioni del protocollo nella cura delle lenti troviamo: la mancata pulizia delle mani prima di maneggiare le lenti e l'uso di un asciugamano bagnato per asciugare le mani prima di applicare le lenti. Il microrganismo più comunemente isolato in tutte le visite è stato lo *Staphylococcus aureus*, nello specifico il 36% durante la prima visita, il 52% nella seconda e il 47% nella terza. Attraverso questa ricerca è stato possibile evidenziare come la sostituzione degli articoli e le avvertenze da parte degli specialisti, nonché un rigoroso follow-up, abbiano condotto ad una riduzione dei tassi di contaminazione delle lenti e degli appositi accessori.

- *Prevalence of antiseptic-resistance genes in staphylococci isolated from orthokeratology lens and spectacle wearers in Hong Kong, Guang-sen S. 2015⁽¹²²⁾*

Questo particolare studio si è posto l'obiettivo di analizzare i geni di alcuni stafilococchi presenti sia a livello dei tessuti oculari che degli accessori dei portatori di lenti ortocheratologiche, mettendoli a confronto con dei portatori di occhiali. I soggetti inclusi in questo studio sono stati 23 bambini, dai 7 ai 14 anni, i quali portavano lenti ortocheratologiche da almeno un anno; mentre, nel gruppo controllo sono stati coinvolti 20 bambini che indossavano occhiali. I campioni sono stati raccolti dalle palpebre, dalle ciglia superiori, dalle lenti a contatto, dalle custodie dei portatori di ortho-k e dagli occhiali del gruppo di controllo. Dai soggetti portatori di lenti ortho-k sono stati isolati 62 *Staphylococcus aureus* e dal gruppo controllo solo 48 *Staphylococcus aureus*. In particolare, lo *Staphylococcus aureus* nei soggetti con lenti ortocheratologiche era presente per il 70% sui tessuti oculari e solo per il 30% sulle lenti e i loro accessori. Vi è una notevole probabilità che gli organismi siano stati trasferiti dalle dita ai tessuti oculari durante l'inserzione e la rimozione della lente ortho-k, motivo per il quale lo *Staphylococcus aureus* era presente sia sulle lenti che nelle custodie di soggetti ortho-K. È di estrema importanza che la disinfezione delle lenti venga eseguita regolarmente e correttamente.

CONCLUSIONI

Nei due studi analizzati, è possibile notare che la cheratite da *Staphylococcus aureus* correlata a lenti ortocheratologiche non è una complicanza frequente rispetto alle cheratiti da *Acanthamoeba* e *Pseudomonas aeruginosa*. Gli studi trattano principalmente i tassi di contaminazione microbica a livello dei tessuti oculari, delle lenti e dei loro accessori, evidenziando l'impressionante presenza dello *Staphylococcus* in tutte queste superfici. L'onnipresenza di questo patogeno non è di per sé il fattore scatenante di una cheratite, come spiegato precedentemente, poiché è necessario che oltre alla presenza del microrganismo vi sia un danno alla barriera epiteliale per poter instaurare una cheratite. Ad ogni modo è fondamentale procedere al fine di non creare una situazione favorevole all'instaurarsi di una cheratite da *Staphylococcus aureus*. È importante sottolineare che non vi è una prevalenza di genere o di età dei soggetti. Si nota che i fattori di rischio principali sono un'inadeguata compliance e un non corretto protocollo di manutenzione da

parte dei portatori, in particolare una vera e propria mancanza di pulizia rispetto agli accessori, come i portalenti. Al fine di risolvere questa situazione, gli studiosi raccomandano agli specialisti del settore, in primo luogo di: valutare accuratamente il soggetto prima di approvare il trattamento ortocheratologico, stilare un protocollo completo di manutenzione delle lenti e degli accessori correlati e, inoltre, stabilire un calendario di sostituzione dei vari accessori e di visite di follow-up.

CONCLUSIONI

Questo elaborato di tesi ha voluto proporre un'indagine sulle cheratiti microbiche causate da *Acanthamoeba*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* correlate alle lenti ortocheratologiche, revisionando i principali studi presenti in letteratura su questo argomento. L'obiettivo principale perseguito nel lavoro è stato il tentativo di mettere in luce ed approfondire in maniera chiara la problematica esposta. È opportuno sottolineare che gli studi considerati riguardano solo delle piccole finestre di osservazione sulle complicanze infettive dell'ortocheratologia, non una totalità globale delle tendenze. Bisogna quindi valutare i risultati ottenuti in modo relativo e contestualizzato al campione e al disegno di ogni singola ricerca.

➤ Cheratiti da *Acanthamoeba*

Tutti gli studi presi in esame convergono nel sostenere che la cheratite da *Acanthamoeba* sia dovuta ad un processo multifattoriale, il quale associa: una scarsa compliance, un'inadeguata manutenzione delle lenti a contatto e, in particolare, l'esposizione all'acqua contaminata.

L'incidenza della cheratite da *Acanthamoeba* è aumentata negli ultimi decenni e differisce sostanzialmente tra paesi sviluppati e in via di sviluppo, nonché tra le diverse località geografiche. Inoltre, è da sottolineare che la maggior parte dei soggetti colpiti da cheratite da *Acanthamoeba* sono risultati essere maggiormente donne con un'età compresa dagli 8 anni a circa 22 anni.

➤ Cheratiti da *Pseudomonas aeruginosa*

I principali fattori di rischio predisponenti per la cheratite da *Pseudomonas aeruginosa*, nei paesi maggiormente sviluppati, ovvero: la particolare geometria, l'utilizzo notturno delle lenti, le temperature corneali elevate, la scarsa igiene di alcuni portatori e la contaminazione delle soluzioni per la manutenzione delle LaC.

La prevalenza di cheratite batterica sembra variare in base alla posizione geografica; è presente una grande disparità tra le popolazioni dei paesi sviluppati rispetto ai paesi in via di sviluppo. Come visto precedentemente, questa variazione può essere legata al fatto che i paesi meno avanzati abbiano una percentuale di utilizzo di LaC significativamente inferiore. Anche in questa circostanza, viene confermato che le ragazze in età adolescenziale siano i soggetti più a rischio di cheratiti batteriche, essendo loro le maggiori portatrici di lenti ortocheratologiche.

➤ Cheratiti da *Staphylococcus aureus*

Negli studi analizzati, è possibile notare che la cheratite da *Staphylococcus aureus* correlata a lenti ortocheratologiche è una complicanza meno frequente rispetto alle cheratiti da *Acanthamoeba* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Si nota che i fattori di rischio più significativi sono un'inadeguata compliance e un non corretto protocollo di manutenzione da parte dei portatori, poiché questo batterio Gram-positivo è in grado di formare un biofilm sulla cornea e sulle lenti a contatto, portando quindi a causare questa pericolosa infezione.

A livello epidemiologico, numerose ricerche effettuate negli ultimi anni hanno confermato l'incremento della prevalenza di cheratiti da *Staphylococcus aureus* in diverse aree geografiche. È importante sottolineare che non vi è una prevalenza di genere o di età dei soggetti.

I risultati di questo studio hanno lo scopo di ribadire il tema del rischio potenziale di cheratite infettiva associata all'ortocheratologia. Al fine di risolvere questa situazione è essenziale che i professionisti del settore, in primo luogo, valutino accuratamente il possibile portatore di lenti ortocheratologiche, per garantire che possa rispettare le raccomandazioni igieniche, e spieghino in modo esauriente tutti i possibili rischi del trattamento ortocheratologico ai pazienti. L'optometrista ha il compito di fornire un regolare programma di follow-up, al fine di segnalare tempestivamente i segni e i sintomi nel caso di cheratite. Tutti gli studi esaminati concordano sull'estrema importanza della figura dello specialista nell'istruire ed educare il portatore di lenti ortocheratologiche alla corretta e regolare manutenzione delle lenti e degli accessori correlati. Uno degli aspetti più critici della manutenzione delle lenti a contatto è quello della 'compliance' del portatore, la quale, se rispettata, fa in modo di ridurre la probabilità che si possano verificare pericolose complicanze. Proprio per questo motivo, i ricercatori, al fine di ridurre l'incidenza di cheratiti, raccomandano fortemente ai portatori di questi ausili di attenersi scrupolosamente alle buone pratiche di igiene delle lenti ortocheratologiche, tra cui: sostituire frequentemente gli accessori delle lenti a contatto, evitare l'esposizione delle lenti all'acqua di rubinetto e di usare l'acqua come soluzione di risciacquo o conservazione delle lenti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Rossetti A., Gheller P., Manuale di optometria e contattologia; Seconda ediz., Zanichelli, 2004, 44-64
- (2) Hayreh S.S., Blood Supply of the Anterior Segment, Ocular Vascular Occlusive Disorders; Springer, Cham, 2015, 41:1-25
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24769221/>
- (3) Kaufman P.L., Alm A., Levin L.A., Nilsson S.F., Ver Hoeve J., Wu S., Adler's physiology of the eye; Undicesima ediz., Elsevier, 2011, 88-96
- (4) Midena E., Malattie dell'apparato visivo; Quarta ediz., CEDAM, 2006, 325-345
- (5) Albert D.M., Miller J.W., Azar D.T., Young L.H., Albert and Jakobiec's principles and practice of ophthalmology; Philadelphia (USA), Saunders Elsevier, 2008, 423-429, 441, 488
- (6) Scuderi G., La cornea; Masson, 1998, 3-15, 36-52
- (7) Douthwaite W.A., Hough T., Edwards K., Notay H., The EyeSys videokeratoscopic assessment of apical radius and p-value in the normal human cornea; Ophthal Physiol Opt., 1999, 19(6), 467-74
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10768029/>
- (8) Khoramnia R., Rabsilber T.M., Auffarth G.U., Central and peripheral pachymetry measurements according to age using the Pentacam rotating Scheimpflug camera; Journal of Cataract and Refractive Surgery, 2007; 33(5), 830-6.
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466857/>
- (9) Lawrenson J.G., Anterior Eye in Contact Lens Practice; Elsevier, 2018; p. 26-35
- (10) Nishida T., Saika S., Morishige N., Cornea and Sclera: Anatomy and Physiology in Cornea; Quarta edizione, Elsevier, 2017, pp. 1-22
- (11) [online] <https://www.catarattamiopia.it/c3/Cheratocono/p43/Altre-malattie-della-Cornea>
- (12) Bucci M., Oftalmologia; Roma, Società editrice Universo, 1993, 75-96
- (13) Krachmer J.H., Mannis M.J., Holland E.J., Sclera congiuntiva e annessi in Cornea; Terza ediz., Butterworth-Heinemann Elsevier, 2010, 16(21A) 3-13
- (14) Alberts B., Bray D., Hopkin K., Johnson A., et al, L'essenziale di biologia molecolare della cellula; Quarta ediz., Zanichelli, 2005, 17-21F-G5-G9
- (15) Di Pietro R, Centurione M.A., Elementi di Istologia; Quinta ediz., Napoli, EdiSeS, 2018, 15-32
- (16) Dua H.S., Faraj L.A., Said D.G., Gray T., Lowe J., Human Corneal Anatomy Redefined: A Novel Pre-Descemet's layer (Dua's Layer); Ophthalmology, 2013, 120(9), 1778-1785
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714320/>
- (17) Del Monte D., Kim T., Anatomy and physiology of the cornea; J Cataract Refract Surg, 2011, 37(3), 588-98

- [online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21333881/>
- (18) Yee R.W., Matsuda M., Schultz R.O., Edelhauser H.F., Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age; *Curr Eye Res*, 1985, 4(6), 671-8
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4028790/>
- (19) Davidson H., Kuonen V., The tear film and ocular mucins; *Vet Ophthalmol.*, 2004, 7(2), 71-7
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14982585/>
- (20) Smith III E.L., Hung L.F., Arumugam B., Visual regulation of refractive development: insights from animal studies; *Eye*, 2014, 28(2):180-8
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24336296/>
- (21) Ling-fang D., Fang H., Comparisons of Three Methods for Myopia Control in Adolescents; *Hindawi*, 2022, 29
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36211597/>
- (22) Mountford J.A., Ruston D., Dave T., *Orthokeratology: Principles and Practice*; Butterworth-Heinemann, 2004
- (23) Lupelli L., Fletcher R., Rossi A.L., *Contattologia - Una guida clinica*; Medical Books, 1998
- (24) Van der Worp E., Ruston D., *Orthokeratology: An Update*; *Optometry in Practice*, 2006, 7, 47-60
[online] https://www.dreamlens.at/pdf/Orthokeratology_Eef_v_d_Worp_2006.pdf
- (25) Mika R., Morgan B., Cron M., Lotoczky J., et al, Safety and efficacy of overnight orthokeratology in myopic children; *Optometry*, 2007, 78(5), 225-31
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17478340/>
- (26) Michael J., Lipson M, Brooks M, et al, The Role of Orthokeratology in Myopia Control: A Review; *Eye & Contact Lens*, 2018, 44(4), 224-230
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29923882/>
- (27) [online] <https://eurok.eu/it/content/documento-informativo-sullortocheratologia>
- (28) [online] <http://www.opticagheller.it/ortocheratologia-le-lenti-che-si-indossano-solo-di-notte/>
- (29) Choo J., Caroline P., Harlin P., How does the cornea change under corneal reshaping contact lenses?; *Eye Contact Lens*, 2004, 30(4), 211-3
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15499251/>
- (30) Choo J.D., Caroline P.J., Harline D.D., et al, Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: a pilot study; *Contact Lens & Anterior Eye*, 2008, 31(1), 29-37
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17913568/>
- (31) Chinellato M., *Dispensa - Tecniche avanzate di optometria e contattologia: Ortocheratologia*; Università degli Studi di Padova, aa 2021/2022

- (32) Polymer Technology a Bausch & Lomb Company, Guida ragionata all'ortocheratologia notturna; Verona, 2007
- (33) Calossi A., L'evoluzione dell'ortocheratologia; LAC, 2004, 6(1), 11-25
- (34) [online] <https://www.eurok.eu>
- (35) Fossetti A., Gheller P., L'esame clinico del film lacrimale in contattologia: i principali test che ogni applicatore di lenti a contatto dovrebbe conoscere; P.O. Professional Optometry, 2007
[online]
http://webusers.fis.uniroma3.it/zeri/Dispense_Ottica_della_Contattologia_I/Articoli/Gheller_Fossetti_2003.pdf
- (36) Mountford J., Noack D., Corneal topography and Orthokeratology: post-fit assessment; CL spectrum, 2002
[online] <https://www.clspectrum.com/issues/2002/june-2002/corneal-topography-and-orthokeratology-post-fit-a>
- (37) [online] <http://www.otticadelia.it/ortocheratologia/>
- (38) Veys J., La manutenzione delle lenti a contatto; Elementi essenziali nella pratica delle lenti a contatto, The Vision Care Institute, Johnson & Johnson Medical, 2009, 143-54
- (39) Burnham G.W., Cavanagh H.D., Robertson D.M., The impact of cellular debris on Pseudomonas aeruginosa adherence to silicone hydrogel contact lenses and contact lens storage cases; Eye & Contact lens, 2012, 38(1), 7-15
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22138709/>
- (40) Dart J.K.G., Radford C.F., Risk factors for microbial keratitis with contemporary contact lenses: a case-control study; Journal of the American Optometry Association, 2008, 115(10), 1647-54
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18597850/>
- (41) Morgan P., Contact lens compliance and reducing the risk of keratitis; Optician, 2007, 20-5
[online] <http://assets.markallengroup.com/article-images/image-library/147/uploads/importedimages/morgan.pdf>
- (42) Campbell, EJ. Orthokeratology: an update. Optom Vis Perf 2013, 1(1), 11- 18
[online] https://www.ovpjournal.org/uploads/2/3/8/9/23898265/ovp1-1_article_campbell_web.pdf
- (43) Ung L., Acharya N.R., Agarwal T., et al., Infectious corneal ulceration: a proposal for neglected tropical disease status; Bull World Health Organ., 2019, 97(12), 854-856
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819296/>
- (44) Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: Predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol. 2003, 87, 834–838
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12812878/>

- (45) Hoddenbach J.G., Boekhoorn S.S., Wubbels R., Vreugdenhil W., et al., Clinical presentation and morbidity of contact lens-associated microbial keratitis: a retrospective study; *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 2014, 252(2), 299-306
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281783/>
- (46) Seal D.V., Kirkness C.M., Bennett H.G.B., Peterson M., Population-based cohort study of microbial keratitis in Scotland: incidence and features; *British Contact Lens Association*, 1999, 22(2), 49-57
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16303406/>
- (47) Durand M.L., Barshak M.B., Chodosh J., Infectious keratitis in 2021; *JAMA*, 2021, 326(13), 1319-1320
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34609465/>
- (48) Chang V.S., Raju L., Antibiotic Resistance in the Treatment of Staphylococcus aureus Keratitis: a 20-Year Review; *Cornea*, 2015, 34(6), 698-703
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25811722/>
- (49) Wai Kam K., Wing Yung W., Ka Hin Li G., Li Jia Chen L., Young A. L., Infectious keratitis and orthokeratology lens use: a systematic review; *Infection*, 2017, 45(6), 727-735
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28534320/>
- (50) Maycock N.J., Jayaswal R., Update on Acanthamoeba Keratitis: Diagnosis, Treatment, and Outcomes; *Cornea*, 2016, 35(5), 713-20
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26989955/>
- (51) Alotaibi M., Interaction of Free-living protozoa with water-borne human pathogenic viruses and protection from disinfection; 2011
[online] https://leicester.figshare.com/articles/thesis/Interaction_of_Free-living_protozoa_with_water-borne_human_pathogenic_viruses_and_protection_from_disinfection/10102316/1
- (52) Pussard M., Pons R., Morphologie de la paroi kystique et taxonomie du genre Acanthamoeba (protozoa, amoebida); *Protistologica*, 1977, 13, 557-98
- (53) Stothard D.R., Schroeder-Diedrich J.M., Awwad M.H., et al., The evolutionary history of the genus Acanthamoeba and the identification of eight new 18S rRNA gene sequence types; *J. Eukaryot. Microbiol.*, 1998, 45(1):45-54
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9495032/>
- (54) Schuster F.L., Visvesvara G.S., Free-living amoebae as opportunistic and nonopportunistic pathogens of humans and animals; *Int J Parasitol*, 2004, 34(9), 1001-27
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15313128/>
- (55) De Grazia S., Ferraro D., Giammarco G., *Microbiologia e Microbiologia clinica: per le professioni sanitarie e odontoiatria*; Pearson, 2019, 23-35

- (56) Byers T.J., Kim B.G., King L.E., Hugo E.R., Molecular aspects of the cell cycle and encystment of *Acanthamoeba*; *Rev Infect Dis*, 1991, 13(5), S373-84
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2047666/>
- (57) Szentmáry N., Daas L., Shi L., Laurik K.L., Lepper S., et al., *Acanthamoeba* keratitis - Clinical signs, differential diagnosis and treatment; *J Curr Ophthalmol*, 2019, 31(1), 16-23
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30899841/>
- (58) Biddick C.J., Rogers L.H., Brown T.J., Viability of pathogenic and nonpathogenic free-living amoebae in long-term storage at a range of temperatures; *Appl Environ Microbiol*, 1984, 48(4), 859-60
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6508294/>
- (59) Mazur T., Hadaś E., Iwanicka I., The duration of the cyst stage and the viability and virulence of *Acanthamoeba* isolates; *Trop Med Parasitol*, 1995, 46(2), 106-8
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8525280/>
- (60) [online] https://it.wikipedia.org/wiki/Acanthamoeba#/media/File:Acanthamoeba_polyphaga_cyst.jpg
- (61) Booton G.C., Visvesvara G.S., Byers T.J., Kelly D.J., et al., Identification and distribution of *Acanthamoeba* species genotypes associated with nonkeratitis infections; *J Clin Microbiol*, 2005, 43(4), 1689-93
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15814986/>
- (62) Naginton J., Watson P.G., Playfair T.J., McGill J., et al., Amoebic infection of the eye; *Lancet*, 1974, 2(7896), 1537-40
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4140981/>
- (63) Beattie T.K., Tomlinson A., McFadyen A.K., Seal D.V., et al., Enhanced attachment of *Acanthamoeba* to extended-wear silicone hydrogel contact lenses: a new risk factor for infection?; *Ophthalmol*, 2003, 110(4), 765-71
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12689900/>
- (64) De Lacerda A.G., Lira M., *Acanthamoeba* keratitis: a review of biology, pathophysiology and epidemiology; *Ophthalmic Physiol Opt.*, 2021, 41(1), 116-135
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119189/>
- (65) Juárez M.M., Tártara L.I., Cid A.G., Real J.P., et al., *Acanthamoeba* in the eye, can the parasite hide even more? Latest developments on the disease; *Cont Lens Anterior Eye*, 2018, 41(3), 245-251
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273391/>
- (66) Shoff M.E., Joslin C.E., Tu E.Y., Kubatko L., Fuerst P.A., Efficacy of contact lens systems against recent clinical and tap water *Acanthamoeba* isolates; *Cornea*, 2008, 27(6), 713-9
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580265/>

- (67) Johnston S.P., Sriram R., Qvarnstrom Y., Roy S., et al., Resistance of Acanthamoeba cysts to disinfection in multiple contact lens solutions; *J Clin Microbiol*, 2009, 47(7), 2040-5
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403771/>
- (68) Jiang C., Sun X., Wang Z., Zhang Y., Acanthamoeba keratitis: clinical characteristics and management; *Ocul Surf*, 2015, 13(2), 164-8
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881999/>
- (69) Bunsuwansakul C., Mahboob T., Hounkong K., Laohaprapanon S., et al., Acanthamoeba in Southeast Asia - Overview and Challenges; *Korean J Parasitol*, 2019, 57(4), 341–357
[online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6753290/>
- (70) Wilhelmus K.R., Jones D.B., Matoba A.Y., et al., Bilateral acanthamoeba keratitis; *J Ophthalmol*, 2008, 145(2), 193-197
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18222188/>
- (71) Alkharashi M., Lindsley K., Law H.A., Medical interventions for acanthamoeba keratitis; *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 24
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25710134/>
- (72) Papa V., Rama P., Radford C., Minassian DC., et al., Acanthamoeba keratitis therapy: time to cure and visual outcome analysis for different antiamoebic therapies in 227 cases; *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(4), 575-581
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401556/>
- (73) Dewan N., Ming W., Holland S.P., Yeung S.N., et al., Oral Miltefosine as Adjunctive Treatment for Recalcitrant Acanthamoeba Keratitis; *Cornea*, 2019, 38(7), 914-917
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31170106/>
- (74) Lü L., Zou L., Wang R., Orthokeratology induced infective corneal ulcer; *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2001, 37(6), 443-6
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11840754/>
- (75) Xuguang S., Lin C., Yan Z., Zhiqun W., et al., Acanthamoeba keratitis as a complication of orthokeratology; *Am J Ophthalmol*, 2003, 136(6), 1159-61
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644232/>
- (76) Watt K.G., Swarbrick H.A., Trends in microbial keratitis associated with orthokeratology; *Eye Contact Lens*, 2007, 33(6 Pt 2), 373-7
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17975424/>
- (77) Kim E.C., Kim M.S., Bilateral acanthamoeba keratitis after orthokeratology; *Cornea*, 2010, 28(3), 348-50
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19387241/>

- (78) Chan T.C., Li E.Y., Wong V.W., Jhanji V., Orthokeratology-associated infectious keratitis in a tertiary care eye hospital in Hong Kong; *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(6), 1130-1135
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158307/>
- (79) Cope J.R., Collier S.A., Schein O.D., Brown A.C., et al., Acanthamoeba Keratitis among Rigid Gas Permeable Contact Lens Wearers in the United States, 2005 through 2011; *Ophthalmology*, 2016, 123(7), 1435-41
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117780/>
- (80) Li W., Wang Z., Qu J., Zhang Y., Sun X., Acanthamoeba keratitis related to contact lens use in a tertiary hospital in China; *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1), 202
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533675/>
- (81) Taher E.E., Méabed E.M.H., Abdallah I., Abdel Wahed W.Y., Acanthamoeba keratitis in noncompliant soft contact lenses users: genotyping and risk factors, a study from Cairo, Egypt; *J Infect Public Health*, 2018, 11(3), 377-383
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28965795/>
- (82) Wu J., Xie H., Orthokeratology lens-related Acanthamoeba keratitis: case report and analytical review; *J Int Med Res*, 2021, 49(3), 3000605211000985
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33752507/>
- (83) Hsu C.C., Kuo Y.S., Lin P.Y., Chen K.H., Overnight orthokeratology-associated Acanthamoeba keratitis at a tertiary referral hospital in Taiwan: A retrospective case-control study; *J Chin Med Assoc*, 2022, 85(3), 381-387
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35259136/>
- (84) Kerr K.G., Snelling A.M., *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary; *J Hosp Infect*, 2009, 73(4), 338-44
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19699552/>
- (85) Fleiszig S.M.J., Zaidi T.S., Pier G.B., Ocular mucous and *Pseudomonas aeruginosa* adherence; *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1994, 350
[online] link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-2417-5_62
- (86) Pang Z., Raudonis R., Glick B.R., Lin T.J., et al., Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies; *Biotechnol Adv*, 2019, 37(1), 177-192
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500353/>
- (87) [online] https://it.wikipedia.org/wiki/Pseudomonas_aeruginosa#/media/File:Pseudomonas.jpg
- (88) Whitcher J.P., Srinivasan M., Upadhyay M.P., Corneal blindness: a global perspective, *Bull World Health Organ*, 2001, 79(3), 214-21
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11285665/>

- (89) Tjia K.F., Van Putten J.P., Pels E., Zanen H.C., The interaction between *Neisseria gonorrhoeae* and the human cornea in organ culture. An electron microscopic study; *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1988, 226(4), 341-5
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3139497/>
- (90) Christy J., Gurnani B., Kaur K., Moutappa F., Contact lens warpage: Lost but found; *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68(8), 1662
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709811/>
- (91) Ung L., Bispo P.J.M., Shanbhag S.S., Gilmore M.S., et al., The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance; *Surv Ophthalmol*, 2019, 64(3), 255-271
[online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7021355/>
- (92) Watson S.L., Gatus B.J., Cabrera-Aguas M., et al., Bacterial ocular surveillance system (BOSS) Sydney, Australia 2017-2018; *Commun Dis Intell*, 2020, 25, 44
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278871/>
- (93) Lievens C.W., Cilimberg K.C., Moore A., Contact lens care tips for patients: an optometrist's perspective; *Clin Optom (Auckl)*, 2017, 9, 113-121
[online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6118862/>
- (94) Young A.L., Leung K.S., Tsim N., Hui M., Jhanji V., Risk factors, microbiological profile, and treatment outcomes of pediatric microbial keratitis in a tertiary care hospital in Hong Kong; *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(5), 1040-1044
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972308/>
- (95) Austin A., Lietman T., Rose-Nussbaumer J., Update on the management of infectious keratitis; *Ophthalmology*; 2017, 124(11), 1678-1689
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942073/>
- (96) Miller D., Cavuoto K.M., Alfonso E.C., Bacterial keratitis. In: Das S., *Infections of the Cornea and Conjunctiva*; Springer Singapore, 2021, 85-104
- (97) Alipour F., Khareshi S., Soleimanzadeh M., Heidarzadeh S., et al., Contact Lens-related Complications: A Review; *J Ophthalmic Vis Res*, 2017, 12(2), 193-204
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540012/>
- (98) Sand D., She R., Shulman I.A., et al., Microbial keratitis in los angeles: the doherty eye institute and the los angeles county hospital experience; *Ophthalmology*, 2015, 122(5), 918-24
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600200/>
- (99) Estopinal C.B., Ewald M.D., Geographic Disparities in the Etiology of Bacterial and Fungal Keratitis in the United States of America; *Semin Ophthalmol*, 2016, 31(4), 345-52
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101474/>

- (100) Truong D.T., Bui M.T., Memon P., Cavanagh H.D., Microbial Keratitis at an Urban Public Hospital: A 10-Year Update; *J Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 6(6), 498
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540138/>
- (101) Lin A., Rhee M.K., Akpek E.K., et al., Bacterial keratitis preferred practice pattern; *Ophthalmology*, 2019, 126(1), P1-P55
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30366799/>
- (102) Hsiao C.H., Lin H.C., Chen Y.F., Ma D.H., et al., Infectious keratitis related to overnight orthokeratology; *Cornea*, 2005, 24(7), 783-8
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16160492/>
- (103) Sun X., Zhao H., Deng S., Zhang Y., et al., Infectious keratitis related to orthokeratology; *Ophthalmic Physiol Opt*, 2006, 26(2), 133-6
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16460313/>
- (104) De Woolfson B.H., Orthokeratology lens-related ulcers in children; *Ophthalmology*, 2005, 112(1), 167
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15629840/>
- (105) Watt K.G., Boneham G.C., Swarbrick H.A., Microbial keratitis in orthokeratology: the Australian experience; *Clin Exp Optom*, 2007, 90(3), 182-7
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17425764/>
- (106) Shehadeh-Masha'our R., Segev F., Barequet I.S., et al., Orthokeratology associated microbial keratitis; *Eur J Ophthalmol*, 2009, 19(1), 133-6
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19123161/>
- (107) Lee Y.S., Tan H.Y., Yeh L.K., et al., Pediatric microbial keratitis in Taiwan: clinical and microbiological profiles, 1998-2002 versus 2008-2012; *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(5), 1090-6
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24487048/>
- (108) Hsiao C.H., Yeung L., Ma D.H., et al., Pediatric microbial keratitis in Taiwanese children: a review of hospital cases; *Arch Ophthalmol*, 2007, 125(5), 603-9
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502497/>
- (109) Lowy F.D., Staphylococcus aureus infections; *J Med*, 1998, 339(8), 520-32
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9709046/>
- (110) Boucher H.W., Corey G.R., Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus; *Clin Infect Dis*. 2008, 46, S344
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462089/>
- (111) Devlynne S., Dawn N., Staphylococcus aureus; *Pediatrics in Review*, 2018, 39 (6), 287–298
[online] <https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-abstract/39/6/287/35183/Staphylococcus-aureus>

- (112) [online] [https://it.wikipedia.org/wiki/Cocco_\(biologia\)#/media/File:MRSA_SEM_7821_lores.jpg](https://it.wikipedia.org/wiki/Cocco_(biologia)#/media/File:MRSA_SEM_7821_lores.jpg)
- (113) Otri A.M., Fares U., Al-Aqaba M.A., et al., Profile of sight-threatening infectious keratitis: a prospective study; *Acta Ophthalmol*, 2012, 91(7), 643-51
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863376/>
- (114) Lichtinger A., Yeung S.N., Kim P., et al., Shifting trends in bacterial keratitis in Toronto: an 11-year review; *Ophthalmology*, 2012, 119(9), 1785-90
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22627118/>
- (115) Rossos A.K., Banti C.N., Kalampounias A.G., et al., A novel material for the development of antibacterial contact lens; *Mater Sci Appl.*, 2020, 111, 110770
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279741/>
- (116) Hilliam Y., Kaye S., Winstanley C., *Pseudomonas aeruginosa* and microbial keratitis. *J Med Microbiol.* 2020, 69(1), 3-13
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750813/>
- (117) Ting D.S.J., Settle C., Morgan S.J., et al., A 10-year analysis of microbiological profiles of microbial keratitis: The North East England study; *Eye*, 2018, 32(8), 1416-1417
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29610521/>
- (118) Tan S.Z., Walkden A., Au L., Fullwood C., et al., Twelve-year analysis of microbial keratitis trends at a UK tertiary hospital; *Eye*, 2017, 31(8), 1229-1236
[online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584503/>
- (119) Peng M.Y., Cevallos V., McLeod S.D., et al., Bacterial Keratitis: Isolated Organisms and Antibiotic Resistance Patterns in San Francisco; *Cornea*, 2018, 37(1), 84-87
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053557/>
- (120) Hazlett L., Suvas S., McClellan S., Ekanayaka S., Challenges of corneal infections; *Expert Rev. Ophthalmol.*, 2016, 11(4), 285-297
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28090214/>
- (121) Cho P., Boost M., Cheng R., Non-compliance and microbial contamination in orthokeratology; *Optom Vis Sci*, 2009, 86(11), 1227-34
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786928/>
- (122) Shi G.S., Boost M., Cho P., Prevalence of antiseptic-resistance genes in staphylococci isolated from orthokeratology lens and spectacle wearers in Hong Kong; *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(5), 3069-74
[online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25788652/>