



**Università degli studi di Padova**

Dipartimento di Fisica "Galileo Galilei"

Corso di Laurea Triennale in Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

*Cheratitis microbica e lenti a  
contatto – studio su campo*

*(Microbial keratitis and contact  
lenses – field of study)*

Relatore: Prof. Pietro Gheller  
Correlatore: Dott. Luca Avoni

Laureando: Cautis Eduard  
Matricola: 1143405/OPT

Anno accademico: 2017/2018





**Università degli studi di Padova**

Dipartimento di Fisica "Galileo Galilei"

Corso di Laurea Triennale in Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

*Cheratitis microbica e lenti a  
contatto – studio su campo*

*(Microbial keratitis and contact  
lenses – field of study)*

Relatore: Prof. Pietro Gheller  
Correlatore: Dott. Luca Avoni

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'P. Gheller', is written over the text of the relator and correlator.

Laureando: Cautis Eduard  
Matricola: 1143405/OPT

Anno accademico: 2017/2018



# INDICE

<b>ABSTRACT</b>	<b>1</b>
<b>CAPITOLO I</b>	<b>3</b>
1.1 Definizione	3
1.2 Epidemiologia	4
1.3 Eziopatogenesi	13
1.4 Fattori di rischio	22
<b>CAPITOLO II</b>	<b>40</b>
2.1 Scopo	40
2.2 Materiali e Metodi	40
2.3 Risultati	41
2.4 Discussione	44
2.5 Conclusioni	48
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>49</b>
<b>RINGRAZIAMENTI</b>	<b>53</b>



## **ABSTRACT**

**SCOPO:** questo elaborato ha ricercato i fattori predisponenti la cheratite microbica, in portatori di lenti a contatto.

**MATERIALI E METODI:** lo studio è stato svolto presso la sede ospedaliera di Ravenna dell'AUSL Romagna e lo studio optometrico 'Studio Optica' di Gheller Pietro.

I pazienti presi in riferimento, tutti affetti da cheratite microbica, sono stati 103 e colti in un periodo che va da marzo 2015 a luglio 2018. Di questi 103 pazienti totali è stato possibile entrare in contatto con 74. E' stata eseguita in primo luogo un'analisi epidemiologica ed eziologica, attribuendo particolare importanza all'incidenza della cheratite microbica indotta da lenti a contatto; curioso da notare anche l'aspetto percentuale di cheratite causata da lenti a contatto terapeutiche post trapianto. La somministrazione del questionario è stata realizzata solo ai portatori di lenti a contatto al fine di rilevare gli elementi di rischio inclusi nella tipologia, nell'uso, nella gestione e nella manutenzione delle lenti a contatto e nell'igiene.

**RISULTATI:** rispetto i 74 casi di cheratite microbica contattati, 16 sono stati determinati da una cattiva compliance, manutenzione e uso delle lenti a contatto.

E' stata confermata la scarsa incidenza di cheratite microbica sulle lenti RGP, diversamente dai molteplici casi di lenti

morbide, di cui alcune monouso. E' rimasto evidente fattore di rischio l'uso eccessivo delle lenti: quasi tutti i portatori hanno dichiarato di usare le lenti tutto il giorno e tutti i giorni. Quasi la metà dei casi invece non ha rispettato le tempistiche di sostituzione delle lenti, rinnovandole oltre la scadenza (tra questi vi è stato qualche caso di lente monouso). A livello di manutenzione, la maggior parte del campione si è affidato alla semplice soluzione unica. Di rilievo il dato sull'esposizione all'acqua: 1 solo portatore ne ha evitato il contatto. Non sono poche le persone che hanno ignorato i controlli sia dall'ottico e sia dall'oculista, aumentando così il rischio della propria salute oculare. Sono stati evidenziati, tuttavia, degli elementi positivi: quasi tutti i pazienti non hanno fatto uso di lenti durante le ore di sonno.

**CONCLUSIONI:** seppur di incidenza medio-bassa, le lenti a contatto hanno svolto il loro ruolo nella genesi della cheratite microbica. La causa non sono state le lenti a contatto, ma l'inadeguata gestione e cura che i portatori hanno tenuto. Ci sono stati casi di professionisti, in ambito contattologico, che possono aver lavorato in maniera approssimativa. La lente morbida multiuso è rimasta tra le lenti più preddisposte a tale complicanza.



# CAPITOLO I

## 1.1 Definizione

La cheratite microbica (MK) è definita come un difetto epiteliale con infiltrazione stromale sottostante, dovuto ad un

processo

infettivo diretto

della cornea<sup>1</sup>.

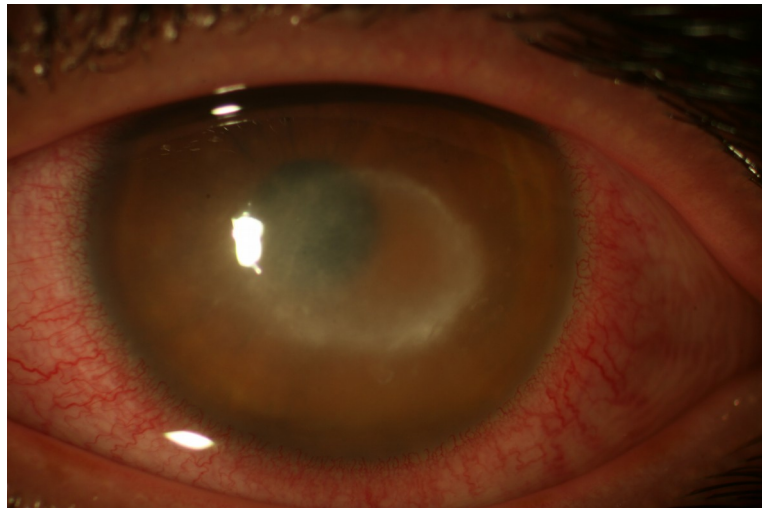
Tutti i casi

presentano

infiltrati corneali

(accumulo di

globuli bianchi



*Illustrazione 1: quadro di cheratite microbica estratto da <http://salusottica.it/cheratite/>*

polimorfo-nucleati), ma ciò non significa sempre cheratite microbica, o per lo meno, non ancora. Tuttavia esistono varie condizioni per riconoscere il quadro: presenza di coltura corneale positiva; presenza di lesione dentro i 4 mm centrali della cornea; forte dolore riferito dai pazienti; quadro associato di uveite; quadro associato di ipopion<sup>2</sup>.

La cheratite microbica è una situazione potenzialmente pericolosa per la vista<sup>3</sup>, perché oltre a compromettere la struttura corneale, è in grado di alterarne la trasparenza, dunque danneggiare la visione<sup>4</sup>. Nei casi più estremi può portare a significativi problemi di salute come perforazione della cornea ed endoftalmite<sup>3</sup>.

## 1.2 Epidemiologia

*MK*

Sarebbe interessante confrontare il decorso temporale dell'incidenza di cheratite microbica non associata a lenti a contatto e quella invece dovuta da tali dispositivi. In questo modo si noterebbe la variazione del rischio incidente indotto dall'uso delle lenti a contatto, oltre che rispetto a una variabile temporale. In letteratura scientifica però sono pochi gli studi che hanno riportato una rilevanza facendo tale distinzione: quasi tutti hanno dedotto un'incidenza sulla popolazione che è frutto della somma di tutti i fattori di rischio, tra cui le lenti a contatto.

Uno studio retrospettivo di coorte ha analizzato una popolazione di 302 pazienti con MK. Il protocollo, partito il 1 settembre 1998, ha avuto durata di un anno. Tale analisi è stata condotta nella California del nord e ha compreso le seguenti comunità: Fremont, Hayward, Milpitas, Oakland, Redwood City, Richmond, San Francisco, Santa Clara e South San Francisco. Anche tale pubblicazione ha preso in riferimento i casi di MK associati a lenti a contatto, tuttavia è riuscita a separare i due aspetti. I risultati ottenuti, per i non portatori, hanno mostrato un tasso incidente di 1,4 su 10.000 paziente/anni (intervallo di confidenza al 95%, da 1,17 a 1,66)<sup>5</sup>.

All'interno dello studio, svoltosi in Romagna, si sono resi disponibili 74 casi di cheratite microbica su 103 individuati: la lente a contatto è stata associata a 28 pazienti (37,84%), altri fattori invece sono stati identificati nei rimanenti 46 (62,16%) : corioretinite, iniezione intra-vitrea, trauma meccanico, abrasione corneale, chirurgia, fattore ambientale e lagofalmo paralitico.

Non è stato possibile confrontare i dati di incidenza di cheratite microbica, escludendo i casi legati alle lenti a contatto, dello studio di Ravenna con quelli della California settentrionale, vista la notevole differenza di pazienti tra le due situazioni. Tale aspetto creerebbe un'altrettanta differenza per quanto riguarda il rischio incidente.

#### *MK da lenti a contatto*

Uno studio comparativo costituito da nove ricerche, che vanno dal 1989 al 2008, ha messo in evidenza le differenze di incidenza di MK tra SCL ad uso giornaliero, SCL ad uso esteso e lenti RGP ad uso giornaliero. L'analisi ha compreso l'Europa (Inghilterra, Paesi Bassi, Scozia e Svezia), l'America (U.S.), l'Oceania (Australia) e l'Asia (Hong Kong)<sup>6</sup>.

Tabella I: elenco degli studi di cheratite microbica da lenti a contatto estratto da Maters J., Kocak M., Waite A.; Risk for microbial keratitis: comparative metaanalysis of contact lens wearers and post laser in situ keratomileusis patients; Elsevier Inc.; 2017; 43; 67-73

Primo autore	Tipo di studio	Editore	Anno
Morgan	12-month prospective epidemiological study in England	Br J Ophthalmol	2004
Cheng	3-month prospective survey-based, epidemiological study in Holland	Lancet	1999
Schein	Prospective cohort post-market surveillance based on 12-month survey in U.S.	Ophthalmology	2005
Stapleton	12-month prospective population-based surveillance study in Australia	Ophthalmology	2008
Lam	17-month prospective hospital- and population-based study in Hong Kong	Eye	2002
Seal	8-month prospective cohort study including a population in W. Scotland	Contact Lens Anterior Eye	1999
Poggio	3-month prospective survey-based epidemiological study in U.S.	N Engl J Med	1989
Nilsson	3-month prospective survey- and population-based study in Sweden	CLAO J	1994
MacRae	Retrospective review of clinical data from premarket studies 1980–1988 in U.S	Am J Ophthalmol	1991

La tendenza di cheratite microbica da lenti morbide giornaliere, descritta nell'illustrazione 2, sembra essere stata costante nel tempo: 1,8 per 10.000 nel 1989 contro 1,7 per 10.000 nel 2008. Complessivamente

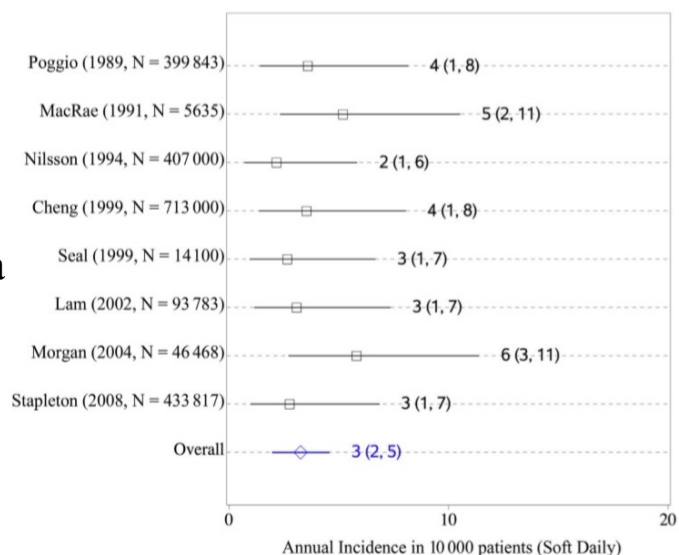


Illustrazione 2: rischio di incidenza annuale con lenti SCL ad uso giornaliero estratto da Maters J., Kocak M., Waite A.; Risk for microbial keratitis: comparative metaanalysis of contact lens wearers and post laser in situ keratomileusis patients; Elsevier Inc.; 2017; 43; 67-73

l'incidenza annuale che è stata ottenuta vale 2,5 per 10.000 (intervallo di confidenza al 95%, da 1,6 a 3,11)<sup>6</sup>.

L'illustrazione 3 rappresenta l'andamento di MK attraverso SCL a porto continuo.

Mediante tale modalità, nel tempo, c'è stato un lieve

incremento, dimostrato dal passaggio da 14,31 a 16,34 per 10.000. Il rischio medio è stato definito a 14,20 per 10.0000

(intervallo di confidenza al 95%, da 5,16 a 35,61)<sup>6</sup>.

Fin dagli anni '90 è appurata la caratteristica di bassa incidenza di cheratite microbica per le lenti RGP ad uso quotidiano. Tale aspetto è rimasto invariato fino ad oggi. L'illustrazione

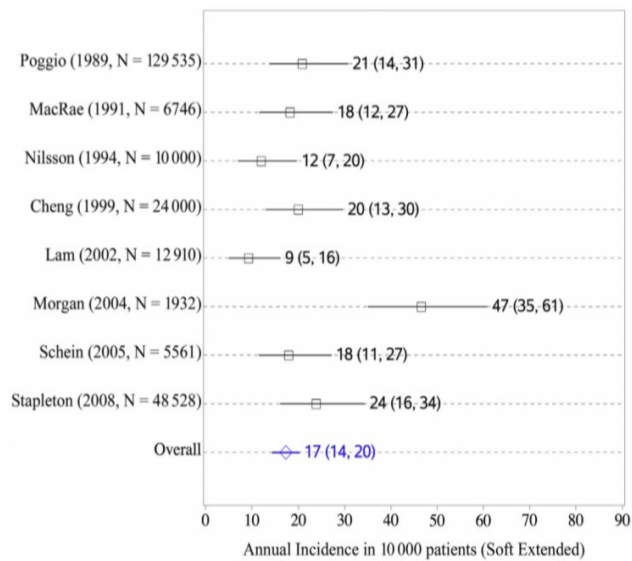


Illustrazione 3: rischio di incidenza annuale con lenti SCL ad uso prolungato estratto da Maters J., Kocak M., Waite A.; Risk for microbial keratitis: comparative metaanalysis of contact lens wearers and post laser in situ keratomileusis patients; Elsevier Inc.; 2017; 43; 67-73

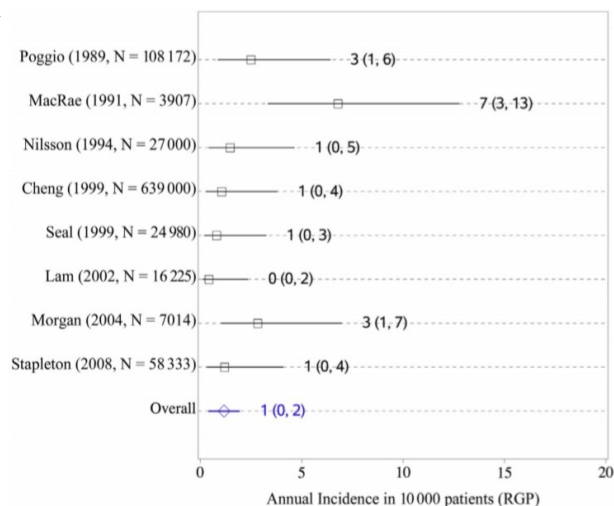
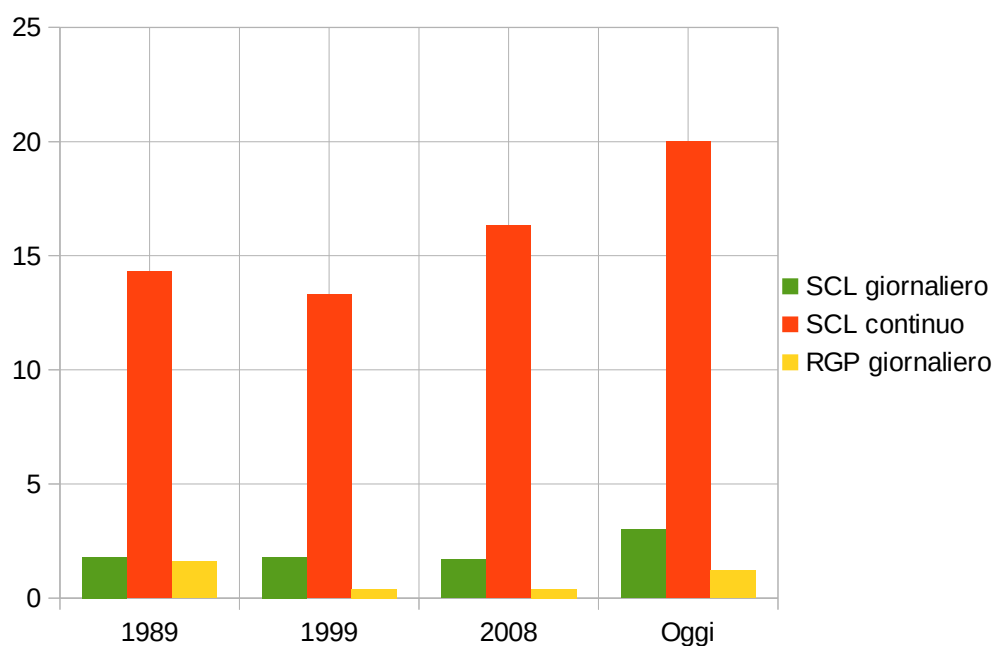


Illustrazione 4: rischio di incidenza annuale con lenti RGP ad uso quotidiano estratto da Maters J., Kocak M., Waite A.; Risk for microbial keratitis: comparative metaanalysis of contact lens wearers and post laser in situ keratomileusis patients; Elsevier Inc.; 2017; 43; 67-73

4 dichiara un'incidenza globale del 0,2 per 10.000 (intervallo di confidenza, da 0,2 a 3,13)<sup>6</sup>.

Attualmente l'incidenza annuale di cheratite microbica da lenti a contatto per 10.000 portatori è stabilita in modo affidabile a 2-4 per lenti morbide giornaliere, 20 per lenti morbide ad uso esteso<sup>7</sup> e 1,2 (intervallo di confidenza al 95%, da 1,1 a 1,5) per lenti RGP con uso giornaliero<sup>1</sup>.

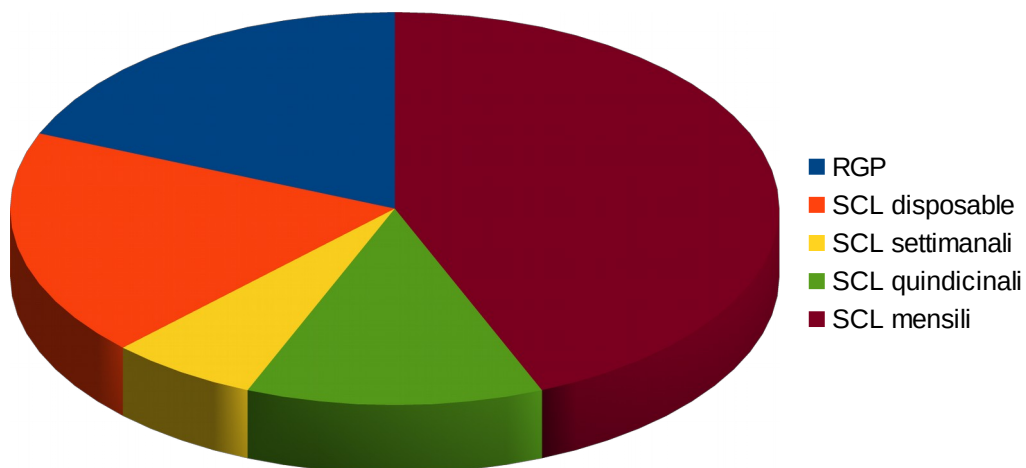
Confrontando i risultati ottenuti dai vari studi non emergono significative differenze. L'utilizzo di lenti RGP, su un programma d'uso quotidiano, ha avuto ancora l'incidenza più bassa di MK rispetto a tutte le tipologie di lenti a disposizione sul mercato. L'avvento dei materiali in silicone idrogel per le lenti morbide non ha portato ad una diminuzione del rischio di MK<sup>7</sup>, in particolare per il porto



*Illustrazione 5: andamento temporale del rischio incidente di MK da lenti a contatto per tipologia*

continuo, visto che sembra essere rimasto con un'incidenza da non trascurare assolutamente.

Non è stato possibile effettuare un significativo paragone tra i dati appena descritti e presenti in letteratura, con quelli ottenuti attraverso lo studio di Ravenna. Questo perché il campione di pazienti con associazione cheratite microbica e lenti a contatto ottenuto è risultato statisticamente insufficiente per elaborare un confronto coerente: nel contesto romagnolo sono stati contati 16 episodi che hanno seguito un protocollo applicativo. I risultati che sono stati ottenuti, separando per tipologia di lente, sono i seguenti: 3 portatori di lenti RGP ad uso quotidiano (18,75%) contro 13 di lenti a contatto morbide a porto giornaliero (81,25%). E'



*Illustrazione 6: grafico a torta che mette in mostra la percentuale per tipologia di lente a contatto dell'incidenza di cheratite microbica nello studio di Ravenna*

stata notata la mancanza di casi legati a SCL ad utilizzo continuo: seppur pochi, sono stati più i casi di RGP, che hanno la minor incidenza, rispetto a tali lenti, che invece è la modalità con più alto rischio. Tra le lenti morbide ad uso giornaliero ci sono stati 3 episodi di lenti disposable (18,75%), mentre la fetta più grande è stata occupata dalle lenti multiuso (62,50%), tra cui settimanali (1), quindicinali (2) e mensili (7).

### *MK e lenti particolari*

Una modalità sempre più frequente sono le lenti di ortocheratologia (ortho-K), in particolare quelle a scopo di prevenzione miopica: qui vi sono grandi preoccupazioni incentrate sull'effetto di rimodellamento della cornea in una superficie oculare che presenta grande reattività in età giovanile. Tuttavia è stato problematico, con la piccola popolazione che attualmente indossa questa tipologia di lenti, ottenere una stima affidabile dell'incidenza della malattia<sup>7</sup>. Uno studio del 2017 si è posto l'obiettivo di ricercare tutte le pubblicazioni possibili, al fine di riassumere il profilo clinico della cheratite microbica in associazione con l'uso di lenti per ortocheratologia. I risultati che tale revisione ha ottenuto sono compresi all'interno di 29 studi pubblicati tra il 2002 e il 2014. Diciotto studi sono stati condotti in Asia, quattro nel Nord America, tre in Australia, due in Europa e due in



Israele. Di 29 articoli, solo uno ha discusso il rischio di MK: è stata valutata la parte post-applicativa di 1317 portatori di lenti Paragon (640 adulti e 677 bambini) e sono stati segnalati solo due episodi di cheratite infettiva. Il risultato è stato di 13,9 per 10.000 (intervallo di confidenza al 95%, da 1,7 a 50,4) paziente/anni per i bambini e 0 per 10.000 (intervallo di confidenza al 95%, da 0 a 31,7) per gli adulti<sup>8</sup>.

Tale tasso complessivo è risultato, da questa stima, simile a quello dell'usura prolungata con lenti morbide (idrogel e silicone idrogel)<sup>7</sup>.

Anche la lente terapeutica è stata vista come un probabile fattore di rischio di MK.

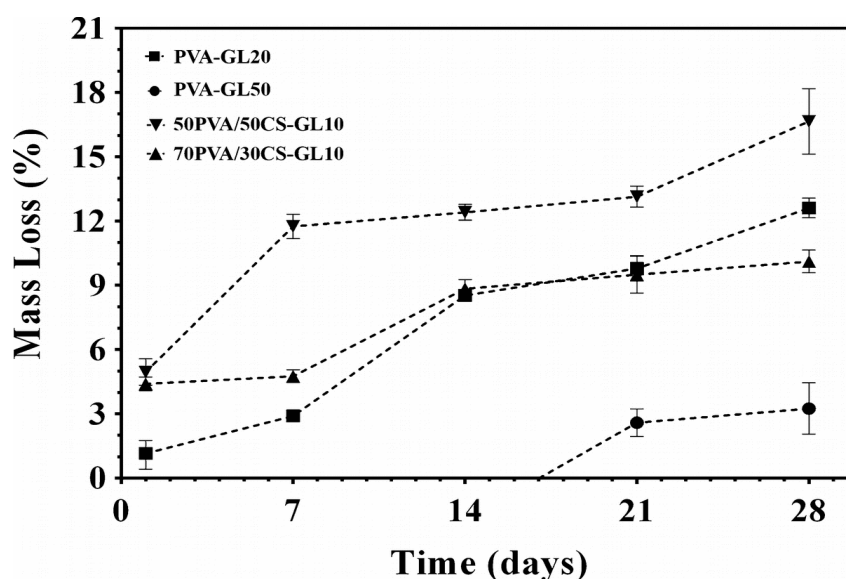
Nel 1995 è stato eseguito uno studio che ha compreso la rilevanza di cheratite microbica da lenti terapeutiche: c'è stato un solo caso su 52 totali<sup>2</sup>. Un'analisi specifica per valutare il rapporto tra la cheratite microbica e la lente morbida terapeutica in silicone idrogel (BSCL) è stata svolta tra il 2006 e il 2009. I pazienti, trattati con tale dispositivo e tutti caratterizzati da una storia di malattia della superficie oculare, sono stati 74. I risultati ottenuti sono stati: 3 casi di MK, di cui due in pazienti con carenza di cellule staminali limbari<sup>9</sup>.

In tale contesto non è stato possibile definire con sicurezza la rilevanza di MK a livello letterale, vista la scarsità di studi che si sono interessati dell'associazione con lenti

terapeutiche.

Rispetto ai dati letterari, a Ravenna sono stati osservati fatti diversi: il campione dovuto a lenti a contatto è stato valutato di 28 casi complessivi, di cui 16 (57,14%) con un protocollo di tipo contattologico e già discussi, mentre i rimanenti 12 casi (42,86%) sono stati determinati dall'uso di lenti a contatto terapeutiche, attraverso un protocollo oculistico.

Generalmente, con la chiusura dell'intervento di trapianto corneale, è normale procedura che l'oculista applichi la lente per alleviare il dolore, proteggere l'occhio meccanicamente e stimolare la procedura di guarigione delle ferite. La durata di utilizzo di questa lente è variabile in base ai casi: è lo stesso medico che, attraverso le visite di controllo, percepisce il momento in cui è possibile toglierla.



*Illustrazione 7: studio in vitro sulla degradazione rispetto al tempo delle quattro tipologie di lenti a contatto terapeutiche progettate estratto da Carreira A. S., Ferrerira P. F., Ribeiro M. P., Correia T. R., Coutinho P., Correia I. J., Gil M. H.; New drug-eluting lenses to be applied as bandages after keratoprosthesis implantation; International Journal of Pharmaceutics; 2014; 477;218-226*

Nel 2014 è stato pubblicato un articolo riguardante il progetto di quattro nuove lenti terapeutiche ad uso di post-trapianto. All'interno dello studio hanno sperimentato anche la degradazione delle lenti con il passare dei giorni: tre tipologie hanno iniziato ad avere una decomposizione del polimero significativa già dopo due settimane, mentre l'altra ha presentato una lieve decomposizione dopo un mese (illustrazione 7). Questi risultati hanno condotto al concetto di non utilizzare la stessa lente terapeutica per un periodo maggiore di un mese<sup>10</sup>. Tenendo in considerazione tale aspetto, è stato chiesto ai 12 pazienti, portatori di lenti terapeutiche, per quanto tempo hanno utilizzato la stessa lente senza mai toglierla: 3 casi hanno risposto per un tempo minore o uguale a 1 mese (25%), gli altri hanno superato il mese senza usarla per un periodo più lungo rispetto a 2 mesi (75%). E' stato dedotto grande fattore di rischio sul campo la durata di utilizzo delle lenti.

### **1.3 Eziopatogenesi**

#### *Cause*

Nel XX secolo la cheratite era conosciuta come seppurativa. Generalmente si verificava negli anziani e spesso a seguito di un'abrasione corneale. Gli organismi causali comuni erano noti come bacillo Pneumococcus, Staphylococcus e Morax-Axenfeld<sup>4</sup>.

Oggi esiste una grande varietà di microrganismi che differisce sulla base di: posizione geografica, fattori demografici, fattori di rischio e condizioni socio-economiche. Si individuano tre famiglie responsabili della cheratite microbica: batteri, funghi e protozoi (*Acanthamoeba*). La cheratite microbica associata a lenti a contatto era rara prima degli anni '70, ma a partire dagli anni '90 l'uso delle lenti a contatto è diventato il fattore di rischio più importante per tutte le forme di MK nei Paesi sviluppati. Mentre la cheratite seppurativa era più comunemente riscontrata nella popolazione anziana

all'inizio del XX secolo, la cheratite associata all'uso delle lenti a contatto spesso colpisce giovani individui sani<sup>4</sup>.

Attualmente la cheratite batterica rimane la causa più comune di cheratite microbica nei paesi

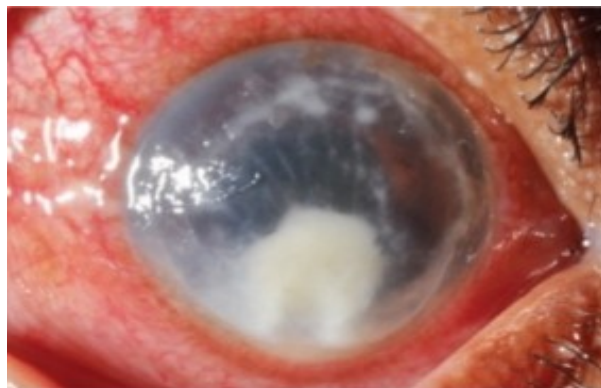


*Illustrazione 8: cheratite batterica (Pseudomonas aeruginosa) estratto da Carnt N., Samarawickrama C., White A., Stapleton F.; The diagnosis and management of contact lens-related microbial keratitis; Clin Exp Optom; 2017; 100; 482–493*

temperati come il Regno Unito<sup>4</sup>: uno studio del 1999 ha riportato l'incidenza annuale di 2 per 10.000 portatori di lenti a contatto. Il rischio incidente varia a seconda della tipologia di lente in uso e del tempo di utilizzo. La cheratite batterica sembra essere più frequente con lenti morbide in silicone

idrogel, in particolare nel porto esteso<sup>11</sup>. Le specie batteriche più comunemente recuperate dai raschiamenti corneali, nella cheratite microbica correlata alle lenti a contatto, includono *Pseudomonas* e *Serratia*. Entrambe le tipologie sono Gram-negativi e considerate molto virulente, in particolare il batterio *Pseudomonas aeruginosa*: definito versatile per le sue capacità di sopravvivere sulla superficie oculare, di adattarsi a vari ambienti, di formare biofilm e di acquisire resistenza alle soluzioni di disinfezione delle lenti a contatto<sup>12</sup>. Altri comuni batteri Gram-negativi sono *Serratia marcescens* e *Enterobacteriaceae*. Spesso si presentano con infiltrati stromali che progrediscono rapidamente, e se non curati, possono causare necrosi

corneale, assottigliamento e perforazione. I comuni Gram-positivi, che causano infezioni corneali, comprendono le specie di *Staphylococcus* e *Streptococcus*, molti dei quali sono



*Illustrazione 9: cheratite fungina estratto da Carnt N., Samarawickrama C., White A., Stapleton F.; The diagnosis and management of contact lens-related microbial keratitis; Clin Exp Optom; 2017; 100; 482–493*

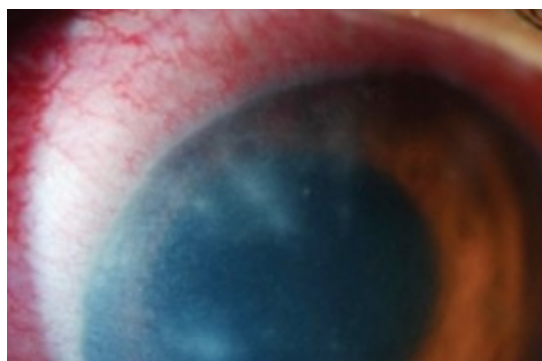
commensali della mucosa nasale, della pelle, della congiuntiva e del tratto respiratorio superiore<sup>4</sup>.

La cheratite fungina può essere causata da funghi (*Fusarium*, *Aspergillus*) o lieviti (*Candida*)<sup>4</sup>. La sua incidenza non è ben

conosciuta, però è stato visto che ha maggior impatto su lenti a contatto idrogel ad uso prolungato<sup>11</sup>. Il fungo è una causa importante di cheratite microbica nei paesi tropicali, mentre nel mondo sviluppato si verifica in gran parte negli occhi con una situazione della superficie oculare non sana, immunosoppressione o associazione a lenti a contatto. La cheratite da *Candida* si verifica spesso in pazienti immunosoppressi o con una superficie oculare non sana. Un altro organismo fungino che sta emergendo come causa di cheratite fungina nei paesi tropicali asiatici è il microsporidia. I fattori di rischio per i microsporidi includono l'esposizione al terreno, l'utilizzo delle lenti a contatto e l'uso topico di steroidi<sup>4</sup>.

Nel 1988 una revisione del Division of Parasitic Disease ha identificato 208 casi di cheratite da *Acanthamoeba* (AK), di cui l'85% si è verificato in portatori di lenti a contatto.

Questo drammatico aumento dell'incidenza di cheratite da *Acanthamoeba* tra il 1985 e il 1988 è stato attribuito alla crescente diffusione delle lenti a



*Illustrazione 10: infiltrati corneali di Acanthamoeba estratta da Carnt N., Samarawickrama C., White A., Stapleton F.; The diagnosis and management of contact lens-related microbial keratitis; Clin Exp Optom; 2017; 100; 482–493*

contatto morbide<sup>4</sup>. Nei Paesi in via di sviluppo l'incidenza di AK varia tra 0,01 e 0,33 per 10.000 portatori di lenti a

contatto<sup>11</sup>. Un fattore di rischio di alto rilievo della cheratite da *Acanthamoeba* è stato attribuito alla contaminazione idrica nelle case e alla presenza di calcare nei rubinetti e tubature<sup>4</sup>.

Uno studio retrospettivo si è tenuto tra il 2005 e il 2009 al Rotterdam Eye Hospital (Paesi Bassi). La ricerca ha analizzato il profilo microbiologico di 109 casi di cheratite microbica da lenti a contatto. Tra i dati, descritti

Organism	Cornea	Contact lens	Lens box	Cornea & Contact lens	Cornea & Lens box	Unknown
<b>Gram-negative bacteria</b>						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	48	13	1	4	1	8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	6	2	-	-	-
<i>Serratia spp.</i>	1	7	5	-	-	2
<i>Klebsiella spp.</i>	1	3	1	-	-	-
<i>Citrobacter spp.</i>	1	-	1	-	-	-
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	-	-	1	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	1	-	-	-	1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	-	2	-	-	-	1
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	-	-	1	-	-	-
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	-	1	-	-	-	-
<i>Delftia acidovorans</i>	-	1	1	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	1	-	-	-
Unspecified, Gram-neg	2	-	-	-	-	-
<b>Gram-positive bacteria</b>						
<i>Bacillus</i>	-	1	1	-	-	-
Unspecified, Gram-pos	2	-	-	-	-	2
<b>Amoebae</b>						
<i>Acanthamoeba</i>	3	-	-	-	-	-
<b>Fungi</b>						
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	-	-	-	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	-	1	-	-	-	-

*Illustrazione 11: analisi microbiologica MK correlata a lenti a contatto estratto da Hoddenbach J. G., Boekhoorn S. S., Wubbels R., Vreugdenhil W., VanRooij J., Geerards A. J. M.; Clinical presentation and morbidity of contact lens-associated microbial keratitis: a retrospective study; Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 2014; 252; 299–306*

nell'illustrazione 11, è stata notata la grande incidenza da parte del batterio *Pseudomonas Aeruginosa*<sup>1</sup>.

### *Genesi di MK da lenti a contatto*

La superficie oculare è soggetta ad una contaminazione microbica intensa e frequente: i margini della congiuntiva e delle palpebre ospitano molti microrganismi. Tuttavia esistono dei processi di difesa che riducono la densità di popolazione microbica e consentono ad un particolare ceppo di rimanere come un abitante non patogeno: prodotti metabolici microbici (contenenti un'attività antibatterica in grado di alterare la composizione batterica circostante), componenti del film lacrimale (selettivamente tossici per il microrganismo non commensale) e le batteriocine (tossine proteiche secrete da un organismo microbico specifico che sono dannose per altre specie batteriche competitive)<sup>13</sup>.

I normali microrganismi delle palpebre e della congiuntiva sono principalmente batteri aerobi: stafilococchi coagulasi-negativi (in particolare *Staphylococcus epidermidis*), *Corynebacterium* sp, *Micrococcus* sp e *Bacillus* sp. Però possono essere identificati anche batteri anaerobici come *Propionibacterium* sp e alcuni *Candida* sp. I microorganismi normalmente residenti sulle palpebre possono invadere e colonizzare la cornea o la congiuntiva per produrre infiammazione o infezione. Tuttavia la cornea, in assenza di



lenti a contatto, è definibile sterile<sup>13</sup>.

Introducendo la variabile lente a contatto sulla superficie oculare, incredibilmente la popolazione microbica commensale si riduce: nel 1979 McBride et al. hanno riscontrato una riduzione precoce della percentuale di colture positive con appena 2 giorni di utilizzo di SCL e hanno ipotizzato che le lenti potessero effettivamente avere un effetto antibatterico sulla superficie oculare. Nel 1981, Hovding ha valutato una diminuzione delle colture positive in un gruppo di pazienti che ha indossato lenti in idrogel per 2 settimane, rispetto a un gruppo controllo. Ha supposto che questo effetto fosse dovuto a un lento rilascio dei disinfettanti chimici dalla lente sulla superficie oculare. Tale aspetto sembrava essere positivo fino allo studio di Fleiszig ed Efron del 1992. Hanno visto che dopo 2 mesi di porto continuo attraverso una lente rigida gas permeabile (RGP), l'incidenza di colture negative aumentava in concomitanza con l'aumento della colonizzazione congiuntivale e palpebrale di microrganismi potenzialmente patogeni, mentre diminuiva la popolazione commensale. Le conclusioni di Stapleton et al (1995) furono analoghe: durante l'uso prolungato di lenti morbide è stata verificata una maggiore colonizzazione congiuntivale e palpebrale con potenziali patogeni, contemporaneamente a riduzioni della normale flora microbica. Tale aspetto è di notevole rilievo: la lente a

contatto crea un'alterazione della fisiologica flora microbica riducendo gli organismi commensali, produttori di fattori antimicrobici atti a proteggere i tessuti oculari contro le infezioni. Quello che si verifica dunque è la soppressione dei fattori difensivi che normalmente inattivano o eliminano i microrganismi estranei dall'occhio, incrementando la popolazione Gram-negativa e patogena sulla superficie oculare. In questo modo la costituzione di un processo infettivo o infiammatorio risulta più semplice<sup>13</sup>.

Szczotka-Flynn et al. hanno dimostrato che i margini delle palpebre sono probabilmente la principale via di contaminazione. La contaminazione della congiuntiva avviene poco prima o contemporaneamente a quella della lente a contatto<sup>13</sup>.

Modelli sperimentali di cheratite batterica correlati alle lenti a contatto hanno dimostrato che per avviare in modo affidabile l'infezione, la penetrazione dell'epitelio corneale deve avvenire in presenza di patogeni. Il vettore primario per la trasmissione dei batteri è attraverso la lente a contatto.

Questo può essere mediato attraverso diversi percorsi, tra cui la conservazione della lente, le mani, le palpebre, i prodotti cosmetici per occhi contaminati e il contatto con acqua contaminata<sup>14</sup>. Anche l'esposizione prolungata a detriti, tossine e antigeni intrappolati tra la lente e la superficie corneale può contribuire al rischio di infezione<sup>7</sup>. All'interno

dello studio di Evans et al. le infezioni si sono verificate dopo diversi giorni di porto continuo delle lenti, rammentando che l'adattamento batterico fosse necessario per l'ambiente oculare, affinché l'infezione si verificasse. I biofilm non solo offrirebbero un vantaggio in termini di sopravvivenza, ma anche un'opportunità per i batteri di adattare la loro espressione genica per esprimere fenotipi più adatti all'ambiente oculare<sup>14</sup>.

La permeabilità delle cellule epiteliali aumenta con l'uso delle lenti a contatto. Inoltre tali dispositivi abbassano la velocità di esfoliazione, che significa rallentare la mitosi delle cellule epiteliali e la migrazione, riducendo così il loro rinnovo. I batteri aderenti alle cellule epiteliali, attraverso la lente, vengono quindi trattenuti a lungo sulla superficie corneale e hanno maggior possibilità di iniziare l'infiammazione<sup>7</sup>.

L'infiammazione parte dalle tossine batteriche e la cornea risponde attraverso il sistema immunitario reclutando globuli bianchi (principalmente neutrofili) dal complesso vascolare limbare o dalle lacrime nell'area interessata. Questi globuli bianchi possono aggregarsi insieme, formando un infiltrato. La presenza dei globuli bianchi influisce sulla trasparenza della cornea e l'infiltrato si presenta come una lesione bianca<sup>15</sup>.

Gli infiltrati possono essere infettivi o di natura sterile: gli infiltrati sterili sono molto più comuni e di solito sono

relativamente benigni e auto-limitanti; quelli infettivi invece sono molto più rari ma possono svilupparsi in cheratite microbica. Dunque, differenziare i due è estremamente importante, anche se questo non è sempre semplice in quanto vi è una significativa sovrapposizione di segni e sintomi, soprattutto nelle prime fasi, in entrambe le situazioni. La distinzione si lega principalmente alla sintomatologia e ai segni: la cheratite microbica progredisce velocemente fin dalle prime fasi, con la possibilità di manifestare forte dolore, fotofobia, calo del visus e secrezione muco purulenta o gonfiore palpebrale. L'occhio risulta molto rosso, soprattutto a livello limbare. Una lesione più grande di 2 mm di diametro o di forma irregolare sarebbe sospetta e si svilupperebbe più a fondo nello stroma. Tuttavia, la presenza di ipopion è una forte indicazione di MK<sup>15</sup>.

#### **1.4 Fattori di rischio**

Studi come quello condotto da Morgan hanno messo in evidenza che la compliance è un problema di molti pazienti. In Europa è stato rilevato che solo lo 0,3% dei portatori quotidiani e il 2,7% di quelli estesi sono stati pienamente conformi a tutti i passaggi per un uso corretto delle lenti. Tra i fattori di rischio più comuni sono stati individuati l'eccessivo uso delle lenti a contatto, l'uso di tali dispositivi anche durante le ore di sonno e un'inadeguata igiene del

portalenti<sup>16</sup>.

Sono molteplici gli studi epidemiologici che hanno ricercato i fattori di rischio di MK da lenti a contatto. I dati ricavati sono stati i seguenti: manutenzione non abituale o inappropriata, lavaggio delle mani inadeguato o assente, igiene e durata del portamenti<sup>12</sup>, tipologia di lenti, esposizione all'acqua (doccia, mare, sauna e piscina), genere, acquisto di lenti a contatto online, fumo, assenza di follow-up, presenza di diabete mellito e classe socio-economica<sup>4</sup>.

Attraverso la comparazione di 18 studi clinici, riguardanti casi di cheratite microbica relazionata alle lenti a contatto, sono stati individuati porto notturno e scarsa igiene come principali aspetti in grado di creare conseguenze significative: rappresentati rispettivamente dal 43% e 33%<sup>7</sup>.

*Tabella II: elenco studi fattori di rischio di MK da lenti a contatto estratto da Carnt N., Samarawickrama C., White A., Stapleton F.; The diagnosis and management of contact lens-related microbial keratitis; Clin Exp Optom; 2017; 100; 482–493*

<b>Autore</b>	<b>Anno</b>
Schein et al	1989
Dart et al	1991, 2008
Efron et al	1991
Stapleton et al	1993, 1995, 2008
Radford et al	1998
Lam et al	2002
Morgan et al	2005
Chang et al	2006
Saw et al	2007

Joslin et al	2007
Verani et al	2009
Keisjer et al	2009
Carnt et al	2012
Lim et al	2016
Brown et al	2016

### *Tipologia di lenti*

Stapleton et al. hanno dimostrato la formazione di una quantità di patogeni, recuperabili dalla congiuntiva e dalle palpebre, maggiore dopo EW (porto continuo) rispetto a DW (porto giornaliero). Il rischio di infezione in caso di uso prolungato è risultato maggiore con l'aumentare del tempo di utilizzo e una minore esperienza. I portatori che praticano un uso continuo dovrebbero essere motivati e consapevoli dell'alto pericolo: è importante che la convenienza di tale procedimento applicativo superi il rischio<sup>7</sup>.

Recentemente alcuni autori hanno tentato di differenziare la colonizzazione microbica tra lente in idrogel e tipi di lenti SH.: tre studi in vivo non hanno trovato diversità tra la colonizzazione microbica di questi materiali. Già nel 2001 Keay et al. aveva constatato che, durante un protocollo applicativo di un anno, non ci furono differenze nel numero e nel tipo di batteri aderenti a un materiale SH, sperimentato con uso continuo per 30 giorni, rispetto a un materiale idrogel, usato 7 giorni mediante EW<sup>13</sup>.

L'uso quotidiano delle lenti monouso produce infezioni meno gravi rispetto alle multiuso: vi è una riduzione di esposizione agli organismi ambientali che potrebbero aderire sulle superfici delle lenti. Lo studio epidemiologico di Stapleton et al. e quello prospettico condotto da Dart et al. hanno dimostrato che non c'è una sostanziale riduzione del rischio di infezione tra lenti 'usa e getta' e multiuso morbide, infatti quello che è stato evidenziato in studi più recenti è la diminuzione della cascata di eventi infiammatori<sup>7</sup>. Lim et al hanno suddiviso le infezioni corneali in base alla sostituzione della lente: l'87,9% è stato rappresentato da portatori di lenti appartenenti al sottogruppo 'settimanale/quindicinale/mensile'<sup>17</sup>.

Tabella III: tipologie di lenti come fattori di rischio di MK estratto da Lim C. H. L., Carnt N. A., Farook M., Lam J., Tan D. T., Mehta J. S., Stapleton F.; Risk factors for contact lens-related microbial keratitis in Singapore; Eye; 2016; 30; 447–455

<b>Tipo di lente</b>	<b>%</b>
Giornaliera	10,3
Settinamanale/quindicinale/mensile	87,9
Annuale	1,7

Le lenti a contatto RGP non rappresentano un fattore di rischio per la cheratite microbica vista la bassa incidenza, ma possono diventarlo se usate di notte. Il rinnovato interesse per l'ortocheratologia ha portato ad un utilizzo globale di questa

tecnica e ad una maggiore preoccupazione per la cheratite microbica. C'è stato uno studio in vivo che ha esaminato i cambiamenti della flora oculare di portatori di ortocheratologia: Boost e Cho hanno esaminato 41 soggetti all'inizio e dopo 12 settimane di trattamento.

Complessivamente, il 54% dei soggetti non ha prodotto alcuna crescita della normale flora e il 39% ha prodotto potenziali patogeni<sup>13</sup>.

### *Sistema di manutenzione*

Storicamente i sistemi di manutenzione delle lenti a contatto hanno avuto più passaggi: più soluzioni, ognuna con la propria funzione. Dall'introduzione di soluzioni uniche multiuso, i regimi di disinfezione sono stati semplificati. Le soluzioni multifunzione rappresentano ora oltre il 90% dei sistemi di manutenzione nel Regno Unito e in Australia. Le soluzioni più comunemente usate attualmente sono il perossido di idrogeno e la soluzione unica PHMB o Polyquad / ALDOX. Teoricamente il passaggio a soluzioni uniche, piuttosto che soluzioni a singola funzione, può migliorare la conformità dei portatori e ridurre la contaminazione dei portamenti. Tuttavia, quest'ultimo aspetto non si è verificato<sup>12</sup>.

L'idea generale che si ha del perossido di idrogeno è di un potente metodo di disinfezione delle lenti a contatto, come ha



dimostrato anche lo studio di McKenney et al: ha riportato che i biofilm all'interno dei portamenti di *Pseudomonas aeruginosa* in vitro sono stati più efficacemente eliminati dal perossido di idrogeno rispetto a PHMB. Altri studi hanno diversamente messo in luce l'elevata contaminazione dei portamenti in casi di sistemi al perossido, dovuti ad una peculiarità da parte di *Stafilococco*, il microorganismo più comunemente rilevato nella custodia delle lenti: è stata riscontrata la sua capacità di scindere il perossido d'idrogeno in idrogeno e acqua (catalasi), riducendo così la concentrazione di perossido nella soluzione e dunque l'azione stessa del perossido nei confronti dei microrganismi. Ulteriori studi invece hanno individuato un comportamento di disinfezione simile tra il perossido e soluzioni contenenti PHMB o Polyquad / ALDOX<sup>12</sup>.

Contrariamente alla grande variabilità dei risultati negli studi riguardanti il perossido d'idrogeno, le soluzioni polivalenti trovano le medesime conclusioni nelle pubblicazioni inserite in letteratura. Lo studio in vivo di Willcox et al. ha trovato un alto tasso di contaminazione dei portamenti mediante l'uso della soluzione PHMB (92%) rispetto a quella ricavata dalla manutenzione con Polyquad / ALDOX, in portatori di lenti in silicone idrogel. Vermelfoort et al. hanno valutato la contaminazione del biofilm presente nei portamenti di lenti a SH dopo 8 ore di attività da parte delle soluzioni: la

multifunzione Polyquad è risultata più efficace rispetto a quella PHMB in termini di riduzione di batteri. Stapleton et al. hanno riferito la diminuzione dello spessore di biofilm di *Pseudomonas aeruginosa*, notevolmente più alta attraverso la soluzione Polyquad rispetto a quella PHMB<sup>12</sup>.

Uno studio del 2016 ha voluto individuare quale tra le due soluzioni, che attualmente dominano il mercato, ha un rischio incidente maggiore di MK: le percentuali hanno mostrato la grande insorgenza della patologia mediante la manutenzione con soluzioni multiuso<sup>17</sup>.

*Tabella IV: tipologie di soluzioni come fattori di rischio di MK estratto da Lim C. H. L., Carnt I N. A., Farook M., Lam J., Tan D. T., Mehta J. S., Stapleton F.; Risk factors for contact lens-related microbial keratitis in Singapore; Eye; 2016; 30; 447-455*

<b>Tipo di soluzione</b>	<b>%</b>
Perossido di idrogeno	1,9
Soluzioni uniche	98,1

Nel novembre 2007, l'Institute for Eye Research (IER) ha tenuto una serie di prove con l'intento di identificare il protocollo più efficace per la cura e pulizia della lente a contatto. Sono state distinte tre modalità e confrontate tra loro: nel regime A le lenti sono state sottoposte subito alla disinfezione dopo l'uso; nel regime B le lenti sono state prima risciacquate per cinque secondi, per poi essere messe in disinfezione; e nel regime C le lenti sono state strofinate e

risciacquate e successivamente poste alla disinfezione. Le soluzioni adottate per la disinfezione sono state Complete MoisturePlus, Opti-Free Replenish, AQuify e ReNu MultiPlus e il tempo impiegato per tale attività è stato quello consigliato dalle aziende produttrici: quattro o sei ore, a seconda del tipo di soluzione. I microorganismi presi in riferimento per l'eliminazione hanno incluso *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Fusarium solani*, *Candida albicans*, e anche un ceppo di *Acanthamoeba polyphaga*. I risultati ottenuti da IER hanno mostrato che comprendere il risciacquo contemporaneamente allo strofinio della lente, all'interno del protocollo, ha aiutato per una migliore manutenzione della lente. E' stata confrontata questa modalità con quella impiegata nel regime B: *Pseudomonas aeruginosa* è stato ridotto ulteriormente di due o tre unità logaritmiche; *Staphylococcus aureus* è stato ristretto di almeno altre due unità logaritmiche; i funghi *Fusarium solani* e *Candida albicans* sono stati limitati da una unità a due; *polyphaga* di *Acanthamoeba* è stata diminuita di un'ulteriore 0,5 unità<sup>13</sup>. Cope et al. hanno valutato molteplici fattori di rischio di MK legata alle lenti a contatto. Di seguito sono riportate le cattive abitudini associate alla manutenzione delle lenti<sup>18</sup>.

*Tabella V: fattori di rischio MK da lenti a contatto legati alla manutenzione estratto da Cope J. R., Collier S. A., Nethercut H., Jones, J. M., Yates K., Yoder J. S.; Risk Behaviors for Contact Lens-Related Eye Infections Among Adults and Adolescents — United States, 2016; Weekly; 2017; 66; 841-845*

<b>Fattore</b>	<b>% (95% CI) adolescenti (12-17)</b>	<b>% (95% CI) giovani (18-24)</b>	<b>% (95% CI) adulti (&gt;24)</b>
Conservazione lente in acqua di rubinetto	9,5	11,0	2,3
Risciacquo lente con acqua di rubinetto	7,1	12,1	6,2

Attualmente nessuna delle soluzioni multiuso, presente sul mercato, è richiesta dalla FDA per essere testata contro *Acanthamoeba*. I prodotti in commercio risultano essere molto semplici e facili da usare, senza strofinare le lenti. Tuttavia questo metodo sembra non essere la cura ottimale per l'igiene delle lenti e per la sicurezza degli occhi: negli ultimi anni sono nate forti preoccupazioni, visto il richiamo da parte di alcune aziende produttrici dei propri prodotti. La riunione dell'FDA nel 2008 ha confermato che l'attuale regime dovrebbe essere rivisto, data la recente raccomandazione della tecnica 'strofinare e risciacquare' come migliore procedura per la manutenzione. Purtroppo è difficile stabilire quale tra le varie soluzioni di manutenzione agisce meglio di tutte, poiché l'attività antimicrobica dei principi attivi e la concentrazione di ciascun sistema possono dipendere dalla specie microbica, dal fenotipo<sup>12</sup> e anche dal tipo di interazione che si instaura con la lente a contatto<sup>13</sup>. È stato visto però che l'utilizzo di una soluzione disinfettante a base di perossido d'idrogeno è da preferirsi rispetto a quella

multifunzione: Carnt et al. hanno dimostrato che tale tecnica è in grado di ridurre il rischio di infiammazione corneale e di uccidere anche organismi rari come *Acanthamoeba*<sup>13</sup>.

Sicuramente da evitare è la manutenzione e il risciacquo delle lenti attraverso l'acqua corrente.

### *Igiene e sostituzione del portalenti*

Sono molteplici i percorsi per cui avviene la contaminazione delle lenti con successiva insorgenza di cheratite microbica.

Alcuni studi hanno constatato che l'origine della contaminazione della lente sia dovuta ad una non conformità delle pratiche igieniche riguardanti il portalenti. Di fatti l'igiene della custodia delle lenti viene spesso sottovalutata: la contaminazione varia da un minimo del 15% ad un massimo dell'85%. Wiley et al. hanno dimostrato l'identità di organismi rilevati nell'ulcera corneale con quelli presenti all'interno del portalenti<sup>13</sup>. La custodia potrebbe essere dunque un ambiente vantaggioso per la formazione di biofilm. Diversamente dalle lenti a contatto, che generalmente tende ad essere esclusivamente di natura batterica, la contaminazione del portalenti risulta essere un'insieme di specie: batteri, virus, funghi e protozoi. Questo spiega lo spessore maggiore di biofilm nel portalenti rispetto a quello delle lenti. Sempre Wiley et al hanno scoperto che la gravità della malattia aumenta all'incremento di tipologie

microbiche presenti nella custodia delle lenti<sup>12</sup>.

Uno dei motivi per cui si contamina il portalenti è l'uso prolungato dello stesso accessorio. Tale fattore è ancora una pratica comune tra i portatori di lenti. Lakkis et al. hanno rilevato che la contaminazione del portalenti può svilupparsi rapidamente anche solo dopo due settimane di utilizzo.

Devonshire et al. hanno colto la differenza tra l'età delle custodie contaminate rispetto a quella delle custodie sterili: i portalenti contaminati presentavano un'età media di 6 mesi rispetto a un'età media di 5,5 mesi per quelli non contaminati. E' dunque raccomandazione che i portalenti vengano sostituiti più frequentemente possibile, senza utilizzare la stessa custodia per un periodo maggiore a 3 mesi, dato il rischio più elevato di cheratite microbica. Wilson et al. hanno addirittura suggerito una sostituzione del portalenti ad ogni acquisto della nuova soluzione per la manutenzione<sup>12</sup>.

A Hong Kong sono stati inseriti all'interno di uno studio 101 giovani portatori di lenti a contatto morbide asintomatici. Il fine di tale analisi è stata l'individuazione dell'elemento più frequentemente contaminato. Lo studio ha avuto un forte carattere conversativo mediante un'intervista, in cui sono state ricercate le pratiche igieniche legate alle lenti a contatto e alle soluzioni per la manutenzione ed esaminati i portalenti. I risultati hanno riportato che più della metà dei soggetti

(58%) non ha cambiato le soluzioni per la cura delle lenti all'interno del portalelenti, riutilizzando sempre la stessa; il 68% ha pulito il contenitore delle lenti meno di una volta alla settimana; il 61% non ha sostituito regolarmente la custodia delle lenti<sup>16</sup>.

La mancanza di manutenzione e sostituzione consente al portalelenti di diventare un ambiente stagnante, favorevole alla formazione di bio-film. Il bio-plasma presente sulla superficie del contenitore è in grado di aumentare l'adesione di ulteriori microrganismi e di proteggerli dai sistemi di manutenzione. In questo modo l'infezione corneale mediata da lenti a contatto è più semplice<sup>16</sup>. Purtroppo in letteratura non sono riportati studi che hanno indicato il sistema di manutenzione del portalelenti con maggior incidenza di cheratite microbica.

### *Lavaggio mani*

Una cattiva abitudine dei portatori è quella di saltare la pulizia delle mani prima di entrare in contatto con la lente a contatto. Questa caratteristica si verifica nel 14%-50%. Due studi di Mowrey-McKee et al. hanno constatato che la contaminazione microbica si colloca durante la manipolazione della lente. I portatori che non hanno lavato le

mani prima di maneggiare le lenti hanno presentato una probabilità 5 volte più grande di avere lenti a contatto e portamenti contaminati. Wu et al. hanno coerentemente notato la diminuzione della contaminazione della custodia delle lenti mediante un'adeguata igiene delle mani. Uno studio ha dimostrato anche l'efficacia di pulizia delle le mani utilizzando una salvietta contenente alcol. Lo studio di Stapleton et al. del 2017 ha preso in considerazione la percentuale del rischio di MK associata a lenti a contatto per quanto riguarda la mancata pulizia delle delle mani<sup>19</sup>.

*Tabella VI: fattori di rischio diMK da lenti a contatto legati all'igiene delle mani estratto da Stapleton F., Naduvilath T., Keay L., Radford C., Dart J.,5,6, Edwards K., Carnt N., Minassian D., Holden B.; Risk factors and causative organisms in microbial keratitis in daily disposable contact lens wear; PLOS ONE; 2017; 12; 1-12*

<b>Fattore</b>	<b>% (95% CI)</b>
Mancato lavaggio mani prima di entrare in contatto con lente (sempre/a volte)	34

Un elaborato più approfondito che ha tenuto conto, oltre del lavaggio, ma anche dell'asciugatura delle mani è quello di Lim et al<sup>17</sup>. I risultati sono riportati alla tabella VII.

*Tabella VII: lavaggio mani come fattori di rischio di MK associata a lenti a contatto estratto da Lim C. H. L., Carntl N. A., Farook M., Lam J., Tan D. T., Mehta J. S., Stapleton F.; Risk factors for contact lens-related microbial keratitis in Singapore; Eye; 2016; 30; 447-455*

<b>Lavaggio</b>	<b>%</b>
Lavaggio e asciugatura	39,7
Solo lavaggio	48,3



Lavaggio assente	12,1
------------------	------

Risulta difficile identificare il prodotto ideale per la pulizia delle mani, tuttavia le linee guida sul controllo delle infezioni raccomandano il lavaggio delle mani e la successiva asciugatura<sup>12</sup>.

### *Esposizione all'acqua*

Come già visto precedentemente, la cheratite da *Acanthamoeba* risulta essere una delle infezioni più gravi della cornea. Un fattore di rischio ben noto di tale complicanza è l'esposizione all'acqua delle lenti a contatto: sono molti i portatori che hanno avuto AK entrando in contatto con l'acqua di piscine, di vasche idromassaggio e del mare. Ma *Acanthamoeba* non è l'unico, infatti esistono altri organismi patogeni, comunemente associati ad MK da lenti a contatto, che si possono trovare nel biofilm di sistemi idraulici: *Pseudomonas*, *Serratia*, *Stenotrophomonas* e *Achromobacter*<sup>20</sup>.

Nel 2017 Zimmerman et al. hanno voluto valutare i comportamenti abituali dei portatori nei confronti dell'esposizione all'acqua, visto il rischio di infezione corneale. Il sondaggio ha compreso 1141 adulti, di cui 1056 portatori di lenti a contatto morbide e 85 di lenti RGP. I risultati hanno dimostrato che fare la doccia durante l'utilizzo

di lenti a contatto è l'aspetto più frequente: 878 portatori di SCL (86%) e 54 portatori di RGP (67%). Il nuoto in piscina contemporaneamente all'uso di lenti è stato ricavato nel 62% di 1016 portatori di lenti morbide e nel 51% di 83 portatori di lenti RGP<sup>20</sup>. Uno studio, che ha compreso 45 milioni di portatori di lenti a contatto in USA, ha identificato la percentuale di rischio dell'uso delle lenti durante l'attività in piscina<sup>18</sup>.

*Tabella VIII: fattori di rischio di MK da lenti a contatto legati all'esposizione all'acqua estratto da Cope J. R., Collier S. A., Nethercut H., Jones, J. M., Yates K., Yoder J. S.; Risk Behaviors for Contact Lens-Related Eye Infections Among Adults and Adolescents — United States, 2016; Weekly; 2017; 66; 841-845*

<b>Fattore</b>	<b>% (95% CI) adolescenti (12-17)</b>	<b>% (95% CI) giovani (18-24)</b>	<b>% (95% CI) adulti (&gt;24)</b>
Uso lente durante nuoto in piscina	27,2	28,1	33,2

Un'analisi fattoriale riguardante il rischio di cheratite microbica associata a lenti a contatto, invece è andata a valutare il legame con la doccia: lo studio ha compreso 58 casi. Tra le conclusioni ottenute è stata evidenziata l'alta percentuale dei portatori che hanno eseguito la doccia con le lenti indossate (48,8%).

*Tabella IX: fattori di rischio di MK da lenti a contatto legati all'esposizione all'acqua estratto da Lim C. H. L., Carnt1 N. A., Farook M., Lam J., Tan D. T., Mehta J. S., Stapleton F.; Risk factors for contact lens-related microbial keratitis in Singapore; Eye; 2016; 30; 447-455*

<b>Doccia</b>	<b>%</b>
Senza lenti	50
Con lenti	48,8

Visto l'alto rischio incidente di infezioni corneali dovute al contatto con l'acqua durante l'uso delle lenti, tale abitudine è da evitare, in particolare per i portatori di lenti multiuso.

### *Genere*

Sono molti gli studi che non hanno presentato le analoghe conclusioni per quanto riguarda quale tra i due generi è di fatto più a rischio di cheratite microbica associata a lenti a contatto. Una variabile, come sempre, incisiva è il campione preso in riferimento. Sebbene ci siano pubblicazioni, come ad esempio quella del caso-controllo del 2016 a Singapore che ha riportato una prevalenza di MK da lenti a contatto per il genere femminile (55,2%) su una popolazione di 58 pazienti<sup>17</sup>, l'incidenza più alta c'è l'ha di fatto il maschio. È stato dimostrato che i maschi presentano una minore conformità alle pratiche igieniche e dunque hanno un maggiore rischio di cheratite microbica rispetto alle donne: un piccolo studio randomizzato ha valutato lo sviluppo della contaminazione del portale lenti tenendo in considerazione il decorso temporale. Ha rilevato che il genere maschile è un fattore di rischio significativo per la contaminazione della

custodia delle lenti<sup>12</sup>. I maschi inoltre sono predisposti alle complicanze da lenti a contatto, come anche nella maggior parte delle altre malattie. Si ritiene che ciò possa essere dovuto, oltre che ad un aumento della non conformità, anche alla contrarietà di cercare cure<sup>7</sup>.

### *Altri*

Gli studi di Lim et al., Cope et al. e Stapleton et al. hanno segnalato ulteriori fattori incidenti di cheratite microbica da lenti a contatto. I risultati sono rispettivamente riportati nelle tabelle X, XI e XII.

*Tabella X: altri fattori di rischio di MK associata a lenti a contatto estratto da Lim C. H. L., Carnt1 N. A., Farook M., Lam J., Tan D. T., Mehta J. S., Stapleton F.; Risk factors for contact lens-related microbial keratitis in Singapore; Eye; 2016; 30; 447-455*

<b>Frequenza uso notturno della lente</b>	<b>%</b>
Mai	74,1
Qualche volta	24,1
Sempre	1,7

*Tabella XI: altri fattori di rischio di MK da lenti a contatto estratto da Cope J. R., Collier S. A., Nethercut H., Jones, J. M., Yates K., Yoder J. S.; Risk Behaviors for Contact Lens-Related Eye Infections Among Adults and Adolescents — United States, 2016; Weekly; 2017; 66; 841-845*

<b>Fattore</b>	<b>% (95% CI) adolescenti (12-17)</b>	<b>% (95% CI) giovani (18-24)</b>	<b>% (95% CI) adulti (&gt;24)</b>
Uso lenti oltre la scadenza	23,7	52,4	44,5

Acquisto lenti online	10,5	20,6	18,8
Altri eventi infiammatori subiti senza effettuare visita dal professionista	4,2	14,6	11,4

*Tabella XII: altri fattori di rischio di MK da lenti a contatto estratto da Stapleton F., Naduvilath T., Keay L., Radford C., Dart J.,5,6, Edwards K., Carnt N., Minassian D., Holden B.; Risk factors and causative organisms in microbial keratitis in daily disposable contact lens wear; PLOS ONE; 2017; 12; 1-12*

<b>Fattore</b>	<b>% (95% CI)</b>
Tempo d'uso lenti: tutto il giorno	85
Tempo d'uso lenti: mezza giornata	NS
Fumo	16

I dati hanno dimostrato l'abitudine per alcuni portatori di prolungare l'uso delle lenti per tutta la giornata, in alcuni casi addirittura dormire senza togliersele e di superare i tempi di sostituzione delle lenti. Sconsigliato è l'acquisto online delle lenti, come è stato visto che il fumo non esercita un effetto positivo per la cheratite microbica. Sono molti i pazienti che hanno presentato eventi infiammatori della superficie corneale dovuti all'uso delle lenti e che tuttavia non hanno dato importanza a tale fatto, ignorando così la visita dallo specialista.

## **CAPITOLO II**

### **2.1 Scopo**

Lo scopo dello studio tenuto è stato quello di rilevare i fattori di rischio che hanno contribuito all'insorgenza di cheratite microbica, nei portatori di lenti a contatto. E' stato valutato dunque il comportamento assunto dai pazienti nei confronti dell'uso, della sostituzione e della manutenzione delle lenti a contatto, dell'igiene personale e del portamenti e sono state anche rilevate le cattive abitudini. Gli aspetti demografici non sono stati oggetto di studio, tra questi è stata individuata solo l'incidenza dei due generi.

### **2.2 Materiali e metodi**

Lo studio è stato svolto in due sedi: presso la sede ospedaliera di Ravenna dell'AUSL Romagna e presso lo studio del professionista Pietro Gheller: 'Studio Optica'. Lo studio ha tenuto conto di tutti i casi di cheratite microbica che sono stati rilevati da marzo 2015 a luglio 2018: sono 100 i pazienti che si sono presentati in ospedale con tale problematica; i restanti 3 sono stati individuati presso lo studio optometrico.

In ospedale i pazienti sono stati accolti dopo aver preso appuntamento per una visita generale oppure per una visita pre-operatoria o post-operatoria. Sono stati identificati i

pazienti inerenti all'oggetto di studio: attraverso i dati rilevati sono stati presi in considerazione i casi di cheratite microbica dovuti all'uso di lenti a contatto. Questi sono stati seguiti attraverso la somministrazione di un questionario, comprendente tutti i passaggi relativi all'uso delle lenti. Diverso è stato l'approccio presso lo studio: qui i portatori di lenti a contatto si sono recati in seguito ad un evento infettivo, portando con sé il referto medico del Pronto Soccorso da cui si sono fatti visitare in maniera emergente, con diagnosi di cheratite microbica. Anche qui è stata realizzata la compilazione del questionario.

### **1.3 Risultati**

Il campione di cheratite microbica individuato ha compreso 103 pazienti. Tutti e 103 sono stati contattati, ma quelli che hanno aderito al progetto sono stati 74. Quarantasei pazienti sono stati esclusi perchè presentavano cheratite microbica legata alle seguenti cause: corioretinite, fattore ambientale, iniezione intra-vitrea, trauma meccanico, chirurgia, abrasione corneale e lagofalmo paralitico. Altri 12 casi sono stati esclusi poiché portatori di lenti a contatto terapeutiche post trapianto: purtroppo in tali situazioni non è stato possibile valutare i fattori di rischio posti come scopo dello studio. Dunque, i soggetti inerenti all'oggetto di studio individuati, sono stati 16. I risultati che sono stati ottenuti

sono rappresentati nella tabella XIII. Quasi tutti i dati percentuali sono stati calcolati su una popolazione di 16 portatori. Alcuni fattori sono stati contrassegnati e descritti nella legenda: per quegli aspetti il calcolo dell'incidenza percentuale è stato realizzato su una popolazione più piccola, poiché non ha avuto senso integrare la risposta di un portatore di lenti giornaliere che non ha superato i tempi d'uso rispetto alla prescrizione e un caso di abbandono. Dei 3 casi di lenti disposable rilevati, due di questi hanno dichiarato di usare le lenti oltre il tempo prescritto e addirittura di presentare un sistema di manutenzione, dunque sono stati inseriti all'interno dei relativi calcoli.

*Tabella XIII: fattori di rischio con relativi risultati della cheratite microbica associata a lenti a contatto*

<b>Fattore</b>	<b>Opzioni</b>	<b>% (CI al 95%)</b>
<i>Luogo dell'evento</i>	Città	50
	Campagna	18,75
	Mare	25
	Sconosciuto	6,25
<i>Tipo di lente</i>	SCL giornaliere	18,75
	SCL settimanali/quindicinali/mensili	62,5
	RGP giornaliero	18,75
<i>Esperienza con le lenti</i>	Meno di 1 anno	6,25
	Tra 1 e 5 anni	31,25
	Più di 5 anni	62,5
<i>Tempo d'uso della lente</i>	Tutto il giorno	81,25
	Mezza giornata	18,75
<i>Frequenza d'uso lenti</i>	Tutti i giorni	93,75
	Metà settimana	6,25
<i>Uso notturno delle lenti</i>	Sempre	6,25
	Occasionale	18,75
	Mai	75
<i>Rinnovo delle lenti*</i>	In tempo	53,3



	Oltre	46,7
<i>Prescrizione</i>	Ottico	68,75
	Oculista	25
	In autonomia	6,25
<i>Acquisto</i>	In negozio	100
	Online	0
<i>Informazioni sulla manutenzione*</i>	Nessuna	20
	Dall'ottico	80
<i>Manutenzione*</i>	Acqua del rubinetto + Salina	6,67
	Acqua del rubinetto	0
	Salina + Unica	6,67
	Acqua del rubinetto + Salina + Unica	6,67
	Detergente + Salina + Unica	6,67
	Unica	73,3
	Perossido d'idrogeno	0
<i>Acquisto portalenti con soluzione*</i>	Si	80
	No	20
<i>Sostituzione del portalenti**</i>	Al cambio della soluzione	57,14
	Dopo 6 mesi	42,86
<i>Esposizione all'acqua</i>	Mare	93,75
	Piscina	62,5
	Doccia	81,25
<i>Lavaggio portalenti*</i>	Unica	26,67
	Acqua del rubinetto	26,67
	Amuchina	6,67
	Detergente + Rubinetto	6,67
	Salina	20
	Detergente + Spazzolino + Rubinetto	6,67
	Non lavo	6,67
<i>Lavaggio mani</i>	Sempre	62,5
	Mai/A volte	37,5
<i>Asciugatura mani</i>	Si	50
	No	50
<i>Risciacquo lente dopo rimozione*</i>	Non risciacquo	66,67
	Unica	13,33
	Rubinetto	13,33
	Salina	6,67
<i>Sfregatura della lente*</i>	Si	13,33
	No	86,67
<i>Controlli</i>	Dall'ottico con le lenti	43,75
	Dall'ottico senza lenti	6,25

	Dall'ocuiista con le lenti	6,25
	Dall'oculista senza lenti	12,5
	No	31,25
<i>Episodi recenti di infiammazione</i>	Si	31,25
	No	68,75
<i>Genere</i>	Maschio	25%
	Femmina	75%

\*: calcolato sulla base di 15 pazienti

\*\* : calcolato sulla base di 14 pazienti

## 1.4 Discussione

Visto il basso numero di casi che sono stati valutati all'interno dello studio, è stata registrata un scarsa attendibilità dei risultati percentuali mostrati nella tabella precedente. Pertanto il confronto tra questi dati e quelli pubblicati a livello scientifico, che sono ben diversi, non è risultato possibile.

Il 62,5% dei pazienti ha dichiarato di aver usato lenti multiuso. Tale categoria ha compreso lenti settimanali, quindicinali e mensili. Tuttavia tale dato potrebbe sembrare più basso rispetto a quelli presenti in letteratura.

Diversamente, la percentuale relativa all'incidenza di MK da lenti monouso (18,75%), potrebbe apparire tendenzialmente allineata a quella letterale.

Un fattore da non sottovalutare è stato il tempo d'uso della lente: l'81,25% ha riferito di usare la lente tutto il giorno, che potrebbe sembrare analogo al dato di Stapleton et al.

E' risultato positivo il dato dell'uso notturno con le lenti: il

75% ha comunicato di non dimenticarsi mai di togliere le lenti prima di andare a dormire; un solo paziente ha dormito sempre con le lenti indossate (6,25%); infine l'uso saltuario è stato rappresentato dal 18,75%. I dati ottenuti potrebbero dimostrare una tendenza simile rispetto a quelli a livello scientifico.

Potrebbe apparire simile, al valore pubblicato in letteratura, anche il risultato relativo al rinnovo delle lenti oltre il tempo di prescrizione (46,7%).

Nello studio su campo non c'è stato nessun caso di acquisto delle lenti online. Questo rischio tendenzialmente potrebbe sembrare più basso rispetto al valore di Cope et al.

I dati riguardanti le infezioni corneali associate all'uso di soluzione unica (73,3%) e di perossido d'idrogeno (nessun caso) potrebbero risultare simili rispetto ai calcoli di Lim et al. Sempre a livello di manutenzione, fortunatamente non ci sono stati fatti di conservazione della lente in acqua del rubinetto. Tale percentuale potrebbe apparire più ridotta nei confronti del valore ottenuto da Cope et al.

Tendenzialmente potrebbe non sembrare molto distante il dato del 42,86% relativo alla mancata sostituzione del portalenti entro i tempi raccomandati, rispetto alla percentuale di Sweeney del 2009.

Molto preoccupante il dato attinente all'esposizione all'acqua: il 93,75% della popolazione ha fatto il bagno al mare con le

lenti indossate; l'81,25% ha fatto costantemente la doccia senza togliersi le lenti; concludendo con l'uso in piscina pari al 62,50%. La tendenza di tali valori potrebbe apparire diversa rispetto ai dati presenti in letteratura.

Il dato riguardante il lavaggio delle mani prima della manipolazione delle lenti valutato in studio (37,5%), potrebbe sembrare somigliante a quello ricavato da Stapleton.

La metà della popolazione inoltre ha comunicato di non asciugarsi le mani dopo il lavaggio, che tendenzialmente potrebbe apparire riflettente al dato di Lim et al.

Il 66,67% della popolazione oggetto di studio ha informato di non risciacquare la lente dopo la rimozione. Tale dato, oltre a essere preoccupante, potrebbe risultare anche lontano da quello presente a livello scientifico.

La quantità di portatori che hanno presentato un evento infiammatorio e che avrebbe richiesto la competenza di uno specialista, è stata individuata elevata: lo studio ha riportato una percentuale pari a 31,25, la cui tendenza potrebbe apparire molto distante rispetto a quanto riportato in letteratura.

A livello demografico è stata calcolata la differenza del rischio tra i due sessi: 75% per la donna e 25% per l'uomo. Come è già stato detto, il genere maschile è quello predisponente, tuttavia i dati potrebbero sembrare simili a quelli dello studio di Lim et al.

Ci sono stati altri fattori di rischio di cheratite microbica rilevati attraverso lo studio. Uno di questi è risultata la città: con un valore del 50% è stata individuata come il luogo più predisponente all'MK. Incocepibili i valori trovati sull'esperienza con le lenti: un solo caso con esperienza minore all'anno contro il 62,5% che ha dichiarato un'esperienza maggiore a 5 anni. Oltre ad aver rilevato un alto rischio nel tempo d'uso giornaliero, altrettanto elevato è stato il rischio nella frequenza d'uso settimanale: il 93,75% della popolazione ha usato le lenti tutti i giorni. A livello di pulizia del portalenti, il dato relativo alla soluzione unica e quello mediante l'acqua corrente sono risultati identici: 26,67%. Non da trascurare anche il dato della soluzione salina: 20%. Tuttavia un dato importante è stato lo strofinio della lente che si è rivelato utile per diminuire la contaminazione microbica: l'86,67% non lo ha eseguito. Il 31,25% ha evitato i controlli di accertamento riguardanti lo stato di salute. Per concludere viene preso in riferimento il ruolo del professionista: dati come il 68,75% delle prescrizioni eseguite dall'ottico, l'80% delle informazioni sulla manutenzione riferite dall'ottico e il 43,75% dei controlli effettuati dall'ottico, hanno indicato una probabile mancanza di professionalità da parte di alcuni soggetti rientranti in tale figura.

## 1.5 Conclusioni

Tra tutte le lenti a contatto a disposizione sul mercato, la lente multiuso ha predisposto i portatori ad un rischio maggiore.

Ruolo importante ha avuto l'eccessivo uso delle lenti : quasi tutti i portatori con associata MK hanno utilizzato le lenti tutto il giorno e tutti i giorni. Inconcepibile il fatto di utilizzare la stessa lente per un tempo più lungo rispetto alla normale sostituzione: è raccomandata la sostituzione delle lenti con i tempi giusti, diversamente l'incidenza di infezione aumenterebbe notevolmente. E' stato visto che la manutenzione unicamente con la soluzione unica è inaffidabile. Usare l'acqua del rubinetto per pulire il portalenti non ha ridotto la contaminazione, come superare il limite di 3 mesi con lo stesso portalenti ha diminuito l'igiene notevolmente. L'acqua è un fattore di rischio assolutamente da evitare con l'uso delle lenti: presso lo studio si è rivelato uno dei più importanti aspetti da non trascurare. Sono molti i portatori che non si sono lavati le mani, ma soprattutto non se le sono asciugate prima di manipolare le lenti. E' buona regola apprendere il concetto di risciacquare la lente una volta rimossa dall'occhio, visto l'alto rischio ottenuto senza effettuare il risciacquo, per di più inserendo lo strofinio della lente nella procedura.

## **Bibliografia**

- 1: Hoddenbach J. G., Boekhoorn S. S., Wubbels R., Vreugdenhil W., VanRooij J., Geerards A. J. M.; Clinical presentation and morbidity of contact lens-associated microbial keratitis: a retrospective study; *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 2014; 252; 299–306
- 2: Seal D. V., Kirkness C. M., Bennett H. G. B., Peterson M., Keratitis Study Group; Population-based cohort study of microbial keratitis in Scotland: incidence and features; *British Contact Lens Association*; 1999; 22; 49-57
- 3: Rasoulinejad S. A., Sadeghi M., Montazeri M., Hedayati Goudarzi H., Montazeri M., Akbarian N.; Clinical presentation and microbial analyses of contact lens keratitis; *Emergency*; 2014; 2 (4); 174-177
- 4: Ong H. S., Corbett M. C.; Corneal infections in the 21st century; *Postgraduate Medical Journal*; 2015; 91; 565-571
- 5: Jeng B. H., Gritz D. C., Kumar A. B., Holsclaw D. S., Porco T. C., Smith S. D., Whitcher, J. P., Margolis T. P., Wong I. G.; Epidemiology of Ulcerative Keratitis in Northern California; *ARCH OPHTHALMOL*; 2010; 128; 1022-1028
- 6: Maters J., Kocak M., Waite A.; Risk for microbial keratitis: comparative metaanalysis of contact lens wearers and post

laser in situ keratomileusis patients; Elsevier Inc.; 2017; 43; 67-73

7: Carnt N., Samarawickrama C., White A., Stapleton F.; The diagnosis and management of contact lens-related microbial keratitis; *Clin Exp Optom*; 2017; 100; 482–493

8: 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; 727-735

9: Saini A., Rapuano C. J., Laibson P. R., Cohen E. J., Hammersmith K. M.; Episodes of microbial keratitis with therapeutic silicone hydrogel bandage soft contact lenses; *Eye Contact Lens*; 2013; 39(5); 324-328

10: Carreira A. S., Ferrerira P. F., Ribeiro M. P., Correia T. R., Coutinho P., Correia I. J., Gil M. H.; New drug-eluting lenses to be applied as bandages after keratoprosthesis implantation; *International Journal of Pharmaceutics*; 2014; 477;218-226

11: Alipour F., MD; Khareshi S., Soleimanzadeh M., Heidarzadeh S., Heydarzadeh S.; Contact Lens-related Complications: A Review; *Journal of ophthalmic and Vision research*; 2017; 12; 193-204

12: Wu Y. T. Y., Willcox M., Zhu H., Stapleton F.; Contact lens hygiene compliance and lens case contamination: A



review; Contact lens and anterior eye; 2015; 38; 307-316

13: Szczotka-Flynn L. B., Pearlman E., Ghannoum M.; Microbial Contamination of Contact Lenses, Lens Care Solutions, and Their Accessories: A Literature Review; Eye Contact Lens; 2010; 36(2); 116–129

14: Evans D. J., Fleiszig S. M. J.; Microbial Keratitis: Could Contact Lens Material Affect Disease Pathogenesis?; Eye Contact Lens; 2013; 39(1); 73–78

15: Burnett C.; Corneal infiltrative events; CET; 2013; 56-59

16: Sweeney D., Holden B., Evans K., Cho P.; Best practice contact lens care: A review of the Asia Pacific Contact Lens Care Summit; Clin Exp Optom; 2009; 92:2; 78–89

17: Lim C. H. L., Carnt N. A., Farook M., Lam J., Tan D. T., Mehta J. S., Stapleton F.; Risk factors for contact lens-related microbial keratitis in Singapore; Eye; 2016; 30; 447–455

18: Cope J. R., Collier S. A., Nethercut H., Jones, J. M., Yates K., Yoder J. S.; Risk Behaviors for Contact Lens–Related Eye Infections Among Adults and Adolescents — United States, 2016; Weekly; 2017; 66; 841-845

19: Stapleton F., Naduvilath T., Keay L., Radford C., Dart J.,<sup>5,6</sup> Edwards K., Carnt N., Minassian D., Holden B.; Risk factors and causative organisms in microbial keratitis in daily

disposable contact lens wear; PLOS ONE; 2017; 12; 1-12

20: Zimmerman A. B., Richdale K., Mitchell G. L., Kinoshita B. T., Lam D. Y., Wagner H., OD, Sorbara L., Chalmers R. L., Collier S. A., Cope J. R., Rao M. M., Beach M. J., Yoder J. S.; Water Exposure is a Common Risk Behavior Among Soft and Gas-Permeable Contact Lens Wearers; Cornea; 2017; 36; 995-1001

## **RINGRAZIAMENTI**

Ringrazio infinitamente la mia famiglia per avermi passato questa passione. Li ringrazio, come anche mio zio Walter, per il conforto e il sostegno che mi hanno dedicato in questi anni, per avermi dato la possibilità di percorrere la strada universitaria e per avermi fatto arrivare fino in fondo.