

**Università degli Studi di Padova**

Dipartimento di Fisica "Galileo Galilei"

Corso di Laurea Triennale in Ottica e Optometria

Tesi di Laurea

*Interazioni e modificazioni dell' epitelio corneale indotti da  
ortocheratologia*

(Interaction and modification of the corneal epithelium after  
orthokeratology treatment)

Relatore: Prof. Pietro Gheller

Correlatori: Dott.ssa Elisa Greggio

Dott. Mirko Chinellato

Laureando: Piovanelli Alessandro

Matricola: 1001750/OPT

Anno Accademico 2013/2014

## INDICE

- LISTA DEGLI ACRONIMI.....	pag. 1
- ABSTRACT.....	pag. 3
- CAPITOLO 1	
- Anatomia della cornea.....	pag. 5
- Anatomia dell' epitelio corneale.....	pag. 10
- Fisiologia dell' epitelio corneale.....	pag. 16
- CAPITOLO 2	
- Ortocheratologia: cenni storici.....	pag. 22
- Che cos'è l' ortocheratologia?.....	pag. 25
- LaC geometria inversa e forze coinvolte.....	pag. 31
- CAPITOLO 3	
- Modificazioni epiteliali nel breve periodo.....	pag. 37
- Modificazioni epiteliali nel lungo periodo.....	pag. 45
- Regressione.....	pag. 50
- Complicanze epiteliali in ortocheratologia.....	pag. 54
- CONCLUSIONI.....	pag. 60
- BIBLIOGRAFIA.....	pag. 62

## **LISTA DEGLI ACRONIMI**

$\Delta$ = differenza

AC= curva/e d'allineamento (alignment curve)

ATP= Adenosina trifosfato

AV= acuità visiva

BC= curva base (base curve)

BOZD= diametro posteriore della zona ottica (back optic zone diameter)

BOZR= raggio posteriore della zona ottica(back optic zone radius)

D= diottrie

d= giorni (days)

Dk/t= trasmissibilità all'ossigeno/spessore (della LaC)

e= eccentricità

EW= porto continuativo delle LaC (Extended Wear)

h= ore (hours)

k= meridiano corneale più piatto

LaC= lente a contatto

LASIK= cheratomileusi laser assistita in situ

MK= cheratite microbica (microbial keratitis)

NADP= Nicotinammide adenina dinucleotide fosfato

OCT = tomografia a coerenza ottica (optical coherence tomography)

OK = ortocheratologia

OZ= zona ottica (optic zone)

PC= curva periferica (peripheral curve)

PMMA= Polimetilmetacrilato

PRK= cheratectomia fotorefrattiva

$R_b$ = raggio base

RC= curva d'inversione (reverse curve)

RGP= (LaC) rigide gas permeabili

RK= cheratotomia radiale

SR= (astigmatismo) secondo regola: meridiano  $90^\circ$  più curvo rispetto  $180^\circ$

TLT= spessore della superficie lacrimale post lente (tear layer thickness)

VHF= elevatissima frequenza (very high-frequency)

## **ABSTRACT**

Lo scopo di questo elaborato è quella di capire come funziona il trattamento ortocheratologico e come questo influisca sull'anatomia e sulla fisiologia dell'epitelio della cornea, soffermandoci in primo luogo sulla condizione anatomofisiologica della cornea umana in condizioni normali e analizzando poi la pratica ortocheratologica e come questa agisce sullo strato epiteliale sulla base delle esperienze dei vari autori.

Questo lavoro è stato diviso in tre capitoli:

- Nel primo, è stata discussa per sommi capi l'anatomia della cornea umana e successivamente, in maniera più dettagliata, l'anatomia e la fisiologia dell'epitelio corneale.
- Il secondo capitolo si incentra principalmente sul trattamento ortocheratologico, introdotto da un excursus storico sull'evoluzione di questa pratica oramai cinquantennale, per poi passare all'analisi delle peculiarità e dei modi di procedere in ortocheratologia.

In ultima analisi, sono state messe a confronto le varie teorie sulle forze coinvolte e, di conseguenza, da prendere in considerazione in un'applicazione di questo tipo.

- Dopo aver acquisito le conoscenze fondamentali sull'epitelio corneale e sulla pratica ortocheratologica nei due capitoli precedenti, nel terzo capitolo ci si è soffermati su l'interazione tra le due cose, confrontando le differenze nel breve e nel lungo periodo, e il periodo di regressione a seguito dell'interruzione del porto delle lenti notturne. Infine, sono state riportate le principali complicanze causate da una non corretta applicazione che il professionista può riscontrare durante i controlli post-applicativi.



## **CAPITOLO 1**

### **ANATOMIA DELLA CORNEA**

La cornea è una struttura trasparente, deformabile, avascolare, la quale costituisce circa 1/6 della tonaca fibrosa dell'occhio umano. Si trova incastrata come il vetro di un orologio all'interno della sclera, nella porzione anteriore dell'occhio. Dal momento che il suo raggio di curvatura è notevolmente inferiore a quello della sclera (11-12 mm - Midena; 2006), con valori medi compresi tra 7.20 e 8.40 mm per quanto riguarda la superficie convessa esterna (media 7.86 mm - Rossetti, Gheller; 2003) e 6.8 mm per quanto concerne la superficie interna concava(Scuderi; 1998), la cornea appare trasversalmente protendersi verso l'esterno. Frontalmente, appare come una struttura dalla forma ellittica, con diametro orizzontale medio di 11.7 mm e verticale di 10.7 mm (Scuderi; 1998).

La sua forma, tuttavia, non è sferica: infatti se i valori sopracitati possono essere validi per quanto riguarda i 4 mm centrali della cornea(zona ottica), spostandoci verso la periferia la sua forma tende ad appiattirsi, assumendo così una forma asferica, con asfericità media(Q) per una corda di 10 mm pari a  $-0.36 \pm 0.1$  (Read et al.; 2006). Da ciò ne deriva che anche lo spessore della cornea non sia uniforme, che al centro è mediamente 0.52 mm e in periferia tende a raggiungere i 0.67 mm (Maurice; 1957).

La cornea ha svariate funzioni, ma la più importante di queste è senza dubbio la sua funzione ottica. Infatti, con le sue 43 D (Bucci; 1993) e il suo indice di rifrazione (n) di 1.376, la superficie oculare provvede all'incirca ai 2/3 del potere refrattivo dell'occhio, dovuto anche all'interazione di questa con il film lacrimale all'esterno e l'umor acqueo all'interno e alla totale assenza di vasi che interferirebbero sulla quantità di luce che giunge alla retina.

La cornea è molto peculiare anche per la sua particolare sensibilità tattile agli stimoli esterni con un range di sopportazione al dolore molto basso: i rami dei nervi ciliari infatti a livello del limbus formano un plesso anulare dal quale

partono delle fibre che decorrono radialmente nello spessore dello stroma, si anastomizzano e si suddividono per formare il plesso corneale profondo, dal quale a sua volta partono delle altre fibre che raggiungono la base dell'epitelio corneale, formando il plesso sottoepiteliale. La particolare sensibilità della cornea proviene dal fatto che l'epitelio è il tessuto più innervato del corpo umano, con circa 16000 terminazioni nervose/mm<sup>2</sup>, 300-400 volte superiore all'innervazione della pelle (Kaufman et al.; 2011). L'elevatissima sensibilità corneale è un meccanismo di protezione, vista l'importante attività ottica della cornea stessa.

Dal punto di vista istologico, la cornea si suddivide in 6 strati, che esplicano differenti funzioni in sinergia tra loro al fine di permettere alla cornea stessa di svolgere le proprie funzioni.

Dall'esterno verso l'interno dell'occhio abbiamo (Figura 1):

- Epitelio
- Lamina plastica basale (Strato di Bowman)
- Stroma
- Lamina di Dua
- Lamina limitante posteriore (Strato di Descemet)
- Endotelio

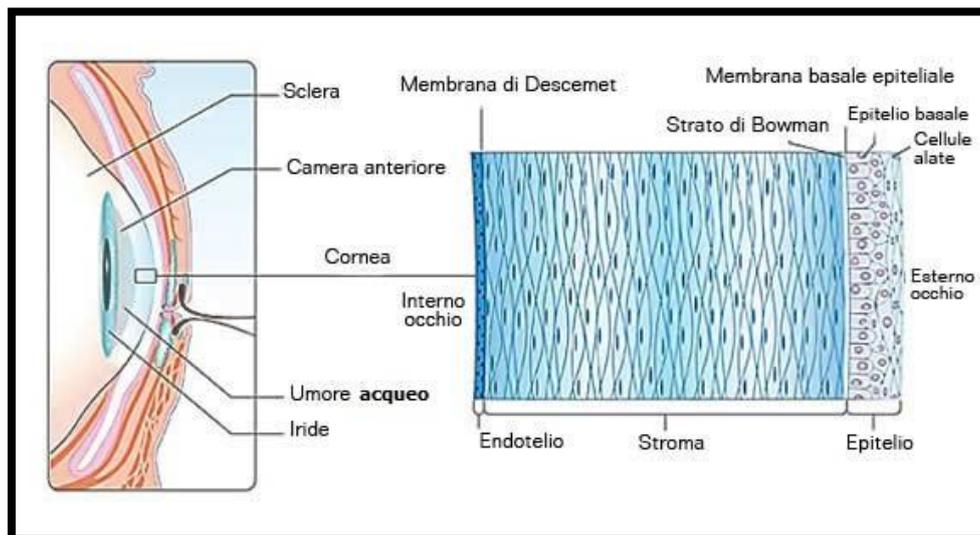


Figura 1 - Gli strati della cornea (tratto e modificato da: [www.microchirurgiaoculare.it/cornea.asp](http://www.microchirurgiaoculare.it/cornea.asp))

Tralasciando l'epitelio corneale, la cui anatomia e fisiologia sarà spiegata in modo dettagliato successivamente, troviamo poi lo strato di Bowman, una sottile lamina acellulare posta tra la membrana basale dell'epitelio e la parte anteriore dello stroma che termina in maniera brusca a livello del limbus. Caratterizzata da uno spessore variabile,  $17.7 \pm 1.6 \mu\text{m}$  al centro e  $20.0 \pm 1.9 \mu\text{m}$  alla periferia (Tao et al.; 2011), questa lamina è composta da un sottile reticolo di fibrille collagene di tipo V, orientate casualmente e disperse in una matrice amorfa granulosa. Lo strato di Bowman si ancora alla base dell'epitelio grazie a fibre d'ancoraggio con partenza dalla lamina stessa, mentre si unisce in maniera tenace allo stroma sottostante grazie a fasci di fibrille che intersecano quelle dello stroma stesso. La sua funzione principale è quella di dare resistenza strutturale, dando stabilità alla curvatura corneale. In caso di trauma che provochi la sua distruzione, non si ha la rigenerazione delle fibrille, che vengono sostituite da tessuto fibroso, con una conseguente cicatrice opaco-biancastra, più o meno grave a seconda dell'entità dell'evento traumatico.

Scendendo in profondità, abbiamo lo stroma, che con i suoi  $465.4 \pm 36.9 \mu\text{m}$  al vertice corneale (Reinstein et al.; 2009) rappresenta il 90% circa dell'intero tessuto corneale. Lo stroma (o parenchima) è costituito principalmente da tre componenti: la sostanza fondamentale, le lamelle collagene e i cheratociti.

La sostanza fondamentale, la quale costituisce circa il 15% del peso del parenchima secco (Scuderi; 1998), è formata principalmente da proteoglicani, glicoproteine, sali minerali e acqua. Immerse in questa componente cementante, vi sono le lamelle collagene, composte da collagene di tipo I, III, IV, V, dello spessore di  $2 \mu\text{m}$  e lunghezza  $10/25 \mu\text{m}$  (Rossetti, Gheller; 2003), che hanno un particolare e assai regolare orientamento all'interno dello stroma, dal momento che si trovano disposte in maniera ortogonale in modo da formare un angolo di  $90^\circ$  tra lamelle adiacenti tra loro. Questa particolare architettura crea diffrazioni uguali e opposte tra fibrille adiacenti, generando

un fenomeno di interferenza distruttiva dei raggi luminosi che sta alla base della trasparenza corneale. Questa peculiarità corneale è coordinata dai proteoglicani, i quali si avvolgono attorno alle fibrille e le mantengono parallele ed equidistanti le une dalle altre. Inoltre, i proteoglicani in associazione con gli altri sali presenti nel parenchima mantengono regolare l'idratazione dello stroma, fondamentale per salvaguardare la trasparenza e la curvatura della cornea. Infine troviamo i cheratociti, fibrociti con la funzione principale di sintetizzare proteoglicani e collagene. Queste cellule, che costituiscono la maggior componente cellulare dello stroma, sono connesse tra loro attraverso gap junctions, in modo da formare un reticolo. Normalmente quiescenti, in seguito ad un danno stromale vengono riattivati e inviano il segnale ai cheratociti contigui la lesione, favorendone la migrazione e la produzione delle altre due componenti parenchimali. Svolgono anche un'importante compito di rimozione delle particelle estranee mediante fagocitosi delle stesse. Al di sotto dello stroma, ha sede la lamina di Dua, un sottile strato acellulare con spessore di  $10.15 \pm 3.6 \mu\text{m}$  (Dua et al.; 2013). Di recente scoperta, questa lamina è composta da 5-8 lamelle collagene di tipo I, con orientamento trasversale, longitudinale e obliquo. Ad oggi, non si conoscono ancora le funzioni di questa componente corneale, anche se gli autori propongono che possa essere coinvolta nei fenomeni di idrope<sup>1</sup> corneale nei soggetti affetti da cheratocono<sup>2</sup>.

Lo strato di Descemet è una sottile lamina di circa  $10 \mu\text{m}$  di spessore nel soggetto adulto che si trova tra la lamina di Dua e l'endotelio. È composta da collagene di tipo I, III e in maniera predominante di tipo IV che, assieme alla fibronectina e laminina, conferisce a questo strato una notevole elasticità e resistenza, oltre che ad avere capacità rigenerative se lesa. Viene prodotta per secrezione delle cellule endoteliali, che continua per tutta la vita, motivo per cui negli anziani ha uno spessore maggiore rispetto nei giovani adulti. L'ultimo strato della cornea è composto dall'endotelio corneale, un monostrato

cellulare di 4-6  $\mu\text{m}$  di spessore e composto da 400000-500000 cellule. Le cellule endoteliali sono in continua diminuzione durante la vita, con un tasso variabile tra 0.3 e 0.7 % (Scuderi; 1998), e non sono in grado di rinnovarsi, per cui le carenze endoteliali sono colmate attraverso l'appiattimento delle cellule contigue. La principale funzione dell'endotelio è quella di membrana selettivamente permeabile, al fine di mantenere costante la deturgescenza e regolare il nutrimento corneale, essenziali per la sua funzione ottica.

1: accumulo di liquido all'interno della cornea. In questo caso, si ha l'ingresso di umor acqueo a seguito della rottura della lamina di Descemet (fonte: <http://www.studiogenisi.it/pdf/CHERATOCONO.pdf> )

2: distrofia corneale che provoca il progressivo assottigliamento della cornea stessa, che diventa ectasica e di forma vagamente conica (fonte: Rossetti A., Gheller P., *Manuale di optometria e contattologia. Seconda edizione*, Zanichelli, 2003)

## ANATOMIA DELL' EPITELIO CORNEALE

L'epitelio corneale si trova a contatto esternamente con il film lacrimale ed internamente con la lamina basale, andando così a costituire lo stato più esterno della cornea stessa. Secondo uno studio condotto da Li e colleghi attraverso OCT, l'epitelio corneale in soggetti sani ha uno spessore medio di  $52.3 \pm 3.6 \mu\text{m}$  all' apice corneale,  $49.6 \pm 3.5 \mu\text{m}$  a 3 mm superiormente e  $51.2 \pm 3.4 \mu\text{m}$  a 3 mm inferiormente (Li et al.; 2012). Un altro studio ha dimostrato come lo strato epiteliale inoltre sia leggermente più spesso nasalmente rispetto la zona temporale ( $1.3 \mu\text{m}$  a 3 mm di raggio - Reinstein et al.; 2008). L'epitelio poi continua ad ispessirsi procedendo verso il limbus corneo-congiuntivale dove raggiunge i  $79.6 \mu\text{m}$  medi di spessore (Feng, Simpson; 2008), per poi continuare con l'epitelio della congiuntiva bulbare. L'epitelio corneale è uno strato di tipo squamoso pluristratificato, composto da tre ordini di cellule e poggiante su una sottile lamina basale la quale lo

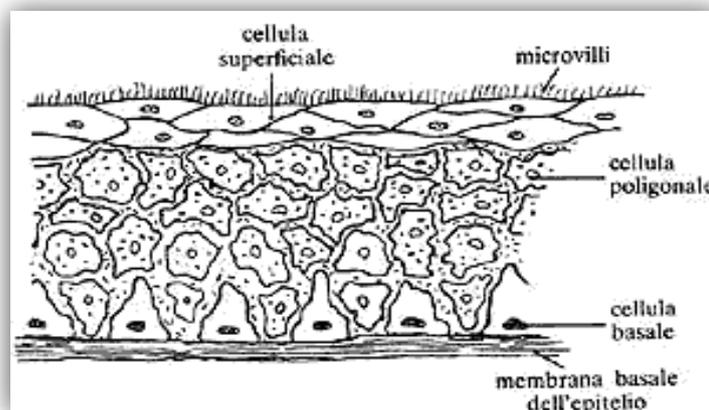


Figura 2 - Strati dell'epitelio corneale (tratto da: [www.tuttovista.net](http://www.tuttovista.net))

interconnette con il sottostante strato di Bowman (Figura 2-3).

Dal punto di vista embriologico, questo epitelio deriva dall' ectoderma superficiale, foglietto germinativo che genera altre importanti strutture oculari quali cristallino, epitelio congiuntivale, ghiandola e vie lacrimali, l'epitelio delle palpebre e i derivati epidermici di queste (ciglia, ghiandole di Meibomio, ghiandole di Zeiss, ghiandole di Moll). L'ectoderma forma un "epitelio corneale

primitivo" a partire dalla quinta settimana di vita intrauterina del feto, costituito solamente da due strati di cellule. Successivamente, questo abbozzo dell'epitelio inizia a depositare una matrice acellulare costituita da collagene di tipo I e II, glicosaminoglicani quali condroitinsolfato ed eparinsolfato e glicoproteine, specialmente fibronectina. Questa matrice prende il nome di "stroma primario". Durante l'ottava settimana, l'epitelio corneale primario possiede granuli di glicogeno e alcuni organuli intracellulari, rappresentati da mitocondri, reticolo endoplasmatico e filamenti ed è già in grado di esplicare parzialmente la sua attività di regolazione del movimento dei fluidi, dovuta alla stretta vicinanza tra le cellule e l'adesione tra loro mediante desmosomi e giunzioni apicali.

Nel corso delle settimane successive, l'epitelio corneale inizia a maturare ed accrescersi per mitosi, la cui natura degli stimoli è tutt'oggi poco chiara, andando così a formare gli altri strati. Le cellule intermedie alari, le ultime in ordine di formazione, compaiono durante il IV-V mese di gestazione (Scuderi; 1998).

Un momento chiave si ha durante il III mese di gestazione, quando ha inizio lo sviluppo delle connessioni intercellulari, che, se si sono sviluppate correttamente, permettono all'epitelio di svolgere il compito di membrana selettiva per i liquidi e di svolgere le sue funzioni difensive. La membrana basale su cui si poggia l'epitelio corneale e che permette il suo ancoraggio alla lamina di Bowman e allo stroma inizia a formarsi durante la nona settimana di vita embrionale. Nelle fasi conclusive della formazione dell'epitelio corneale "definitivo", sulla superficie esterna delle cellule epiteliali superficiali iniziano a comparire i microvilli, la cui funzione verrà studiata in seguito.

Al termine dei processi di differenziazione e di maturazione, ci troviamo ad avere un epitelio corneale che, in condizioni fisiologiche, è istologicamente diviso in tre strati.

Superficialmente, abbiamo le cellule apicali, di tipo squamoso non cheratinizzato, che si dispongono in 1-2 strati (Kaufman et al.; 2011). Queste cellule possiedono una forma particolarmente allungata, con un diametro di 40-50  $\mu\text{m}$  e spessore al centro, in corrispondenza del nucleo, di 4-5  $\mu\text{m}$  (Rossetti, Gheller; 2003). In periferia il loro spessore si riduce ulteriormente, arrivando sino a 2  $\mu\text{m}$  (Scuderi; 1998). Queste cellule hanno pochi organuli, in particolare si riscontrano pochi mitocondri e un apparato del Golgi poco evidente, ma possiedono numerosi granuli di glicogeno, indice del ridotto tasso di ossidazione aerobica, e numerose proteine contrattili, ad esempio actina, che fungono da microscheletro (Scuderi; 1998). Le cellule possiedono inoltre tight junctions, che derivano dalla fusione delle membrane cellulari delle cellule tra loro adiacenti, e desmosomi (Oyster; 1999): questo tipo di giunzioni conferiscono una particolare resistenza ai cambiamenti dell'ambiente esterno e al flusso ionico ( $8-16 \text{ k}\Omega \times \text{cm}^2$  - Kaufman et al.; 2011).

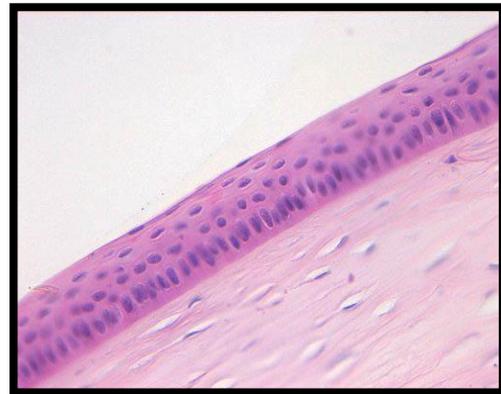


Figura 3 - Epitelio corneale con colorazione emallume-eosina (tratto da: [www.atlanteistologia.unito.it](http://www.atlanteistologia.unito.it))

Le cellule apicali possiedono inoltre sulla membrana esterna (a contatto con il film lacrimale) numerosi microvilli e micropliche (Oyster; 1999) dove aderisce il glicocalice, costituito principalmente da mucine di membrana, MUC 1, MUC 4, MUC 16 (Kaufman et al.; 2011), che ha come funzione principale quella di aumentare l'umettabilità e la persistenza del film lacrimale sulla superficie corneale legandosi con lo strato mucoso (Tiffany; 2008). Le mucine componenti il glicocalice sono prodotte dalle cellule caliciformi della congiuntiva e, in parte minore, dalle cellule dell'epitelio (Kaufman et al.; 2011). Attraverso un'analisi in microscopia elettronica si è scoperto che le cellule apicali, in base al numero di microvilli e micropliche, possono essere

divise in "cellule chiare" e "cellule scure": le prime possiedono 13 micropliche/ $\mu\text{m}^2$ , mentre le seconde ne presentano circa 26 micropliche/ $\mu\text{m}^2$  (Pfister; 1973). La differente numerosità di micropliche e microvilli sembra essere dipendente dall'età delle cellule, con quelle più giovani che si trovano a possedere una superficie più anfrattuosa e complessa rispetto quelle più vecchie, che hanno perduto la specializzazione di membrana e con essa la capacità di legare il glicocalice e il film lacrimale (Scuderi; 1998).

Al di sotto delle cellule apicali, abbiamo le cellule alate, delle dimensioni di 25-30  $\mu\text{m}$  e disposte in 2-3 strati (Scuderi; 1998). Queste cellule devono il loro nome alla loro forma schiacciata e le propaggini allungate. Tra di loro e con le cellule basali dell'epitelio, le cellule alate sono legate attraverso *tight junctions* e desmosomi.

Infine, troviamo le cellule basali, che formano un monostrato cellulare il quale poggia sulla membrana basale. Queste cellule, dalla forma cilindrica (10  $\mu\text{m}$  di larghezza e 15  $\mu\text{m}$  di altezza - Rossetti, Gheller; 2003) e istologicamente più giovani rispetto quelle degli altri strati (Oyster; 1999), hanno origine dalle cellule staminali limbari e sono le uniche in grado di mitosi, garantendo la sostituzione degli altri due strati, che progressivamente e periodicamente si desquamano, finendo nel film lacrimale (Kaufman et al.; 2011).

Le cellule basali possiedono sulla loro membrana diversi sistemi di interconnessioni con altre cellule: sulla parte apicale abbiamo infatti numerosi desmosomi e maculae ocludens che permettono il legame con le cellule alari, mentre la connessione con le cellule basali contigue è garantita dalla presenza di ulteriori desmosomi e da tonofilamenti (Scuderi; 1998). Emidesmosomi, fibrille collagene di ancoraggio di tipo VII e placche di ancoraggio reperibili sulla parete basale favoriscono l'adesione delle cellule basali alla membrana basale e alla sottostante lamina di Bowman (Kaufman et al.; 2011).

Al loro interno, le cellule basali possiedono un citoplasma dove è presente un nucleo ovale, delle dimensioni di 6  $\mu\text{m}$ , che non di rado racchiude un nucleolo,

e nella zona perinucleare si riscontrano cisterne del reticolo endoplasmatico rugoso, l'apparato del Golgi, granuli di glicogeno, ribosomi liberi e numerosi mitocondri. Si possono inoltre reperire sottili e numerosi tonofilamenti che convergono agli emidesmosomi basali e ai desmosomi deputati alla connessione con le cellule adiacenti, formando una sorta di scheletro (Scuderi; 1998). Sono stati trovati anche filamenti di actina che paiono aver un ruolo importante sulla migrazione delle cellule dalla base alla superficie (Rossetti, Gheller; 2003).

Prima della lamina di Bowman, ha sede la membrana basale dell'epitelio, dello spessore di 90 nm alla nascita e 300 nm negli adulti, composta da fibrille collagene di tipo IV, laminina, eparinsolfato e fibronectina, secreti dalle cellule basali. Questa membrana, che analizzata in microscopia elettronica ha rivelato essere composta da una lamina lucida anteriormente, di 20-30 nm di spessore, e una lamina densa posteriore spessa 30-60 nm, ha come funzione principale quella di fungere da impalcatura all'epitelio corneale, favorendone l'adesione con la lamina di Bowman (Kaufman et al.; 2011).

## **FISIOLOGIA DELL' EPITELIO CORNEALE**

Come visto nel paragrafo precedente, l'epitelio corneale è formato da diversi strati di cellule differenti tra loro. Tuttavia queste cellule, a differenza ad esempio dell'endotelio corneale dove non si ha ricambio cellulare, sono sottoposte ad un continuo rinnovamento. Si è visto infatti che il tempo di turnover completo dell'epitelio richiede 7-10 giorni (Rossetti, Gheller; 2003, Kaufman et al.; 2011). Come detto in precedenza, solo le cellule basali sono in grado di dividersi per mitosi, quindi tutte le cellule epiteliali derivano dal differenziamento delle cellule basali. Attraverso i numerosi microfilamenti contenuti al loro interno, le cellule basali migrano verso lo strato intermedio, dove vi rimangono per 3-7 giorni (Scuderi; 1998), per poi raggiungere lo strato superficiale. Raggiunto lo strato più esterno dell'epitelio, le cellule epiteliali perdono gli organuli citoplasmatici che le compongono e vanno desquamandosi. Il processo di desquamazione è garantito dal fenomeno dell'ammiccamento, in cui la frizione provocata dal movimento della palpebra superiore rimuove le cellule squamose che finiscono nel film lacrimale. Il segnale per la mitosi delle cellule basali sembra essere trasmesso tramite le *gap junctions*, in modo particolare nello strato basale dal momento che questo tipo di cellule esprimono la proteina connessina 43 (Kaufman et al.; 2011). Inoltre, al fianco della mitosi delle cellule basali (proliferazione verticale), l'integrità dell'epitelio è garantita dalla migrazione delle cellule staminali presenti nel limbus le quali diventano nuove cellule basali (proliferazione orizzontale) (Figura 4) attraverso un moto centripeto determinato anche dalla forza compressiva che le palpebre esercitano sulle cellule stesse durante l'ammiccamento (Rossetti, Gheller; 2003).

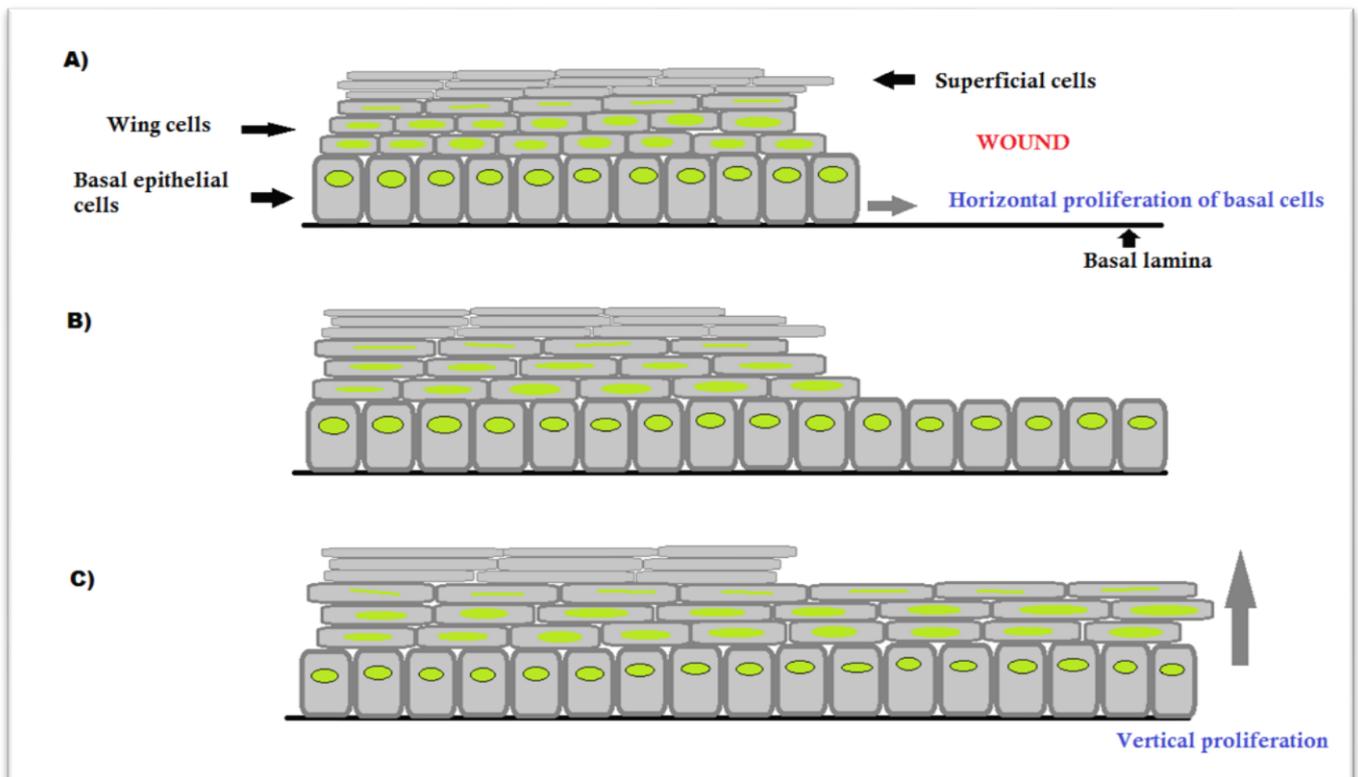


Figura 4 - Migrazione orizzontale delle cellule basali dell'epitelio corneale e proliferazione verticale durante i processi di cicatrizzazione della ferita corneale (tratto da: collezione privata dell'autore (Piovanelli A.))

Esiste infatti una formula (Ipotesi di Thoft) la quale afferma che  $X$  (proliferazione delle cellule basali) +  $Y$  (proliferazione delle cellule limbari) =  $Z$  (cellule epiteliali perse con l'ammiccamento) (Kaufman et al.; 2011). Se si verifica questa condizione, l'epitelio è in una condizione fisiologica e la superficie rimane liscia.

Se invece questo equilibrio viene a mancare, come nel caso di un trauma che causi un' esfoliazione epiteliale oppure agenti esogeni che inducano necrosi e/o apoptosi cellulare, ha inizio il fenomeno di cicatrizzazione. Come suggerisce Steele, il processo cicatriziale può essere diviso in tre fasi: una prima fase, denominata fase latente, in cui inizialmente i leucociti rimuovono le cellule morte e i detriti dal sito in cui è avvenuto il trauma. In seguito, i legami tra le cellule basali con la membrana basale e gli emidesmosomi delle cellule vicino alla zona lesa vengono meno e le cellule basali, attraverso pseudopodi<sup>3</sup> e lamellipodi<sup>4</sup>, iniziano a muoversi (Figura 5).

Durante la seconda fase, avviene il movimento delle cellule basali verso la ferita. La mobilità di queste è dovuta alla polimerizzazione e

depolimerizzazione dei microfilamenti di actina formanti gli pseudopodi, coadiuvata dalla presenza di proteine extracellulari, la più importante delle quali è la fibronectina, che fungono da "appiglio" per il movimento delle cellule. L'energia per il movimento viene ricavata dal catabolismo del glicogeno.

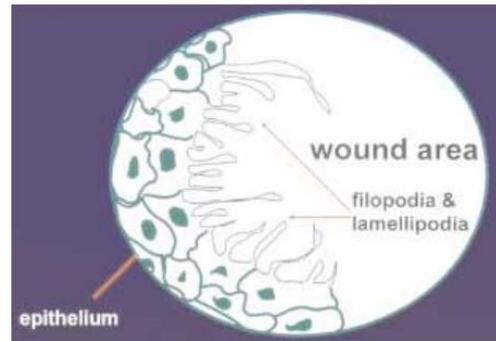


Figura 5 - Processo cicatriziale da parte delle cellule basali (tratto da: Steele G., *Corneal wound healing: a review, Optometry Today, 1999*)

Al termine di questa fase, si ha un monostrato epiteliale fragile in cui iniziano a riformarsi i legami con la membrana basale e gli emidesmosomi tra le cellule, che possono concludersi anche diversi mesi dopo l'evento che ha causato il trauma.

L'ultima fase consiste, invece, nella proliferazione verticale già citata precedentemente, che ha il compito di riportare l'epitelio ad una condizione fisiologica. È importante ricordare che il fenomeno cicatriziale viene influenzato non solo dalla dimensione della ferita, ma anche da possibili patologie oculari, come ad esempio l'occhio secco, che possono rallentare la cicatrizzazione (Steele; 1999).

Per quanto concerne il metabolismo dell'epitelio corneale, esso sfrutta il glucosio che giunge attraverso lo stroma dall'umor acqueo e, in parte minore, dai vasi limbari, e dall'ossigeno che diffonde nel film lacrimale dall'atmosfera. Il glucosio viene poi trasformato in glicogeno ed immagazzinato all'interno delle cellule epiteliali e viene rapidamente consumato in seguito ad uno stress, come un trauma o una carente ossigenazione della superficie epiteliale.

Il glucosio, derivante dalla glicogenolisi, viene metabolizzato per la maggior parte (85% - Scuderi; 1998) attraverso glicolisi anaerobica (via Embden-Meyerhof): questo processo ha il compito di produrre ATP<sup>5</sup>, acido piruvico e

intermedi utilizzabili in diversi processi di biosintesi, come la produzione di amminoacidi (Moruzzi et al; 1975).

In questo processo il glucosio viene convertito in acido piruvico e, per ogni molecola di glucosio utilizzata, vengono prodotte 2 molecole di ATP (Scuderi; 1998).

Un'altra via metabolica utilizzata dall'epitelio corneale è il ciclo dei pentosi fosfati.

Queste reazioni, che vengono utilizzate per metabolizzare circa il 35% del glicogeno presente nelle cellule dell'epitelio (Scuderi; 1998), hanno il compito di formare: pentosi, NADPH<sup>6</sup>, ridotti indispensabili a diversi processi di biosintesi (amminoacidi, steroidi, ecc.) e glucidi a 4 e 7 atomi di carbonio (Moruzzi et al; 1975).

In particolare, i primi due prodotti di questa via metabolica sono importanti per il metabolismo dei tessuti ad alta attività mitotica, come l'epitelio corneale stesso (Rossetti, Gheller; 2003).

Solo una piccola parte del glucosio utilizzato sfrutta il metabolismo aerobio (ciclo di Krebs) dal momento che le cellule epiteliali possiedono pochi mitocondri (Rossetti, Gheller; 2003). Attraverso questa via metabolica l'acido piruvico viene ossidato a CO<sub>2</sub> (anidride carbonica) e H<sub>2</sub>O (acqua) mediante il consumo di O<sub>2</sub>, e si ottiene la produzione di 36 molecole di ATP (Scuderi; 1998).

La percentuale di O<sub>2</sub> presente nell'aria, a livello del mare, è di circa 20-21%, con una pressione parziale di 155-158 mmHg, ed è sufficiente per garantire l'ossigenazione adeguata alla cornea, a cui basterebbe una percentuale di O<sub>2</sub> = 10% (pressione parziale O<sub>2</sub> = 55 mmHg) (Rossetti, Gheller; 2003).

Ciò nonostante, vi sono alcune situazioni, come ad esempio l'occhio chiuso durante il sonno, l'utilizzo di LaC non-gas permeabili, ricambio del film lacrimale non adeguato sotto una LaC, in cui la quantità di O<sub>2</sub> è insufficiente per la cornea. Quando ciò avviene, l'acido piruvico viene convertito in acido

lattico dalla L-lattato deidrogenasi (LDH) e si accumula nelle cellule. Non potendo venire immesso all'esterno nel film lacrimale, l'acido lattico viene eliminato mediante diffusione attraverso lo stroma e l'endotelio, raggiungendo in piccola parte l'umor acqueo.

L'accumulo di acido lattico nella cornea crea uno stato di acidosi, e la cornea, per mantenere il valore di pH= 7.54 (Bonanno, Polse; 1987), richiama liquido dalla camera anteriore. Il segnale clinico di questa condizione è l'edema, un'opacizzazione più o meno grave che può influire, a seconda della gravità, sulla visione, causando aloni attorno le sorgenti luminose, abbagliamento e riduzione della sensibilità al contrasto. Inoltre, l'edema interferisce con l'attività di pompa endoteliale e indebolisce l'epitelio, il quale si assottiglia e diventa più fragile (Rossetti, Gheller; 2003).

La principale funzione dell'epitelio corneale è quella di barriera tra l'ambiente esterno e gli altri strati corneali. Grazie alla vicinanza delle cellule e la presenza delle numerose *tight junctions*, non vi sono scambi di ioni e liquidi dal film lacrimale allo stroma (Kaufman et al.; 2011). Tuttavia, l'epitelio corneale, anche se in misura minore rispetto all'endotelio, ha una attività di trasporto ionico, che consiste nel rilascio nel film lacrimale di ioni cloro, attivato dal rilascio di catecolammine e altri recettori che agiscono su recettori  $\beta$ -adrenergici da parte dei nervi simpatici presenti a livello dell'epitelio (Rossetti, Gheller; 2003).

È importante ricordare anche che in condizioni fisiologiche (epitelio integro), quest'ultimo funge da barriera anche per gli agenti patogeni (Kaufman et al.; 2011).

L'epitelio corneale è inoltre implicato nei processi di interazione ed evaporazione del film lacrimale: infatti, i numerosi microvilli e le micropliche presenti sulle cellule superficiali hanno il compito di legare il glicocalice prodotto dalle cellule caliciformi della congiuntiva, aumentando l'umettabilità

e la persistenza della lacrima sulla superficie della cornea (Kaufman et al; 2011).

4: estroflessioni actiniche simili agli pseudopodi (fonte: Alberts B. et al., *Biologia molecolare della cellula. Terza edizione*, Zanichelli, 1995)

5: mediatore energetico dalla cui idrolisi si libera energia usata per rendere possibile le reazioni endoergoniche (fonte: Moruzzi G. et al.; *Principi di chimica biologica*, Libreria Universitaria L. Tinarelli, 1975)

6: coenzima piridinico derivati dalla nicotinamide di cui rappresentano la forma attiva (fonte: Moruzzi G et al.; *Principi di chimica biologica*, Libreria Universitaria L. Tinarelli, 1975)

## **CAPITOLO 2**

### **ORTOCHERATOLOGIA: CENNI STORICI**

La storia di questa particolare pratica contattologica ha inizio nel 1962, quando George Jessen, durante la "International Society of Contact Lens Specialists conference" tenutasi a Chicago, illustrò la tecnica da lui chiamata "Orthofocus", che consisteva nell'applicazione in soggetti miopi di lenti PMMA applicate più piatte rispetto a quelle da portare durante il giorno. Tuttavia Swarbrick riporta che secondo alcune voci mai pienamente confermate, già dai tempi antichi i Cinesi solevano dormire con dei piccoli pesi o sacchetti pieni di sabbia sulle palpebre per ridurre la miopia (Swarbrick; 2006). Ritornando alla tecnica ideata da Jessen, il concetto alla base era che tanto maggiore era la miopia da correggere, tanto più piatta andava applicata la lente. Per questo motivo, Jessen fece indossare ad alcuni dei suoi pazienti miopi delle lenti PMMA prive di potere, applicate più piatte rispetto alla curvatura corneale tanto quanto l'ametropia da correggere (seguendo la regola  $0.20 \text{ mm} = 1 \text{ D}$ ). A quel tempo, Jessen riscontrò un appiattimento della cornea, la quale permetteva un miglioramento nella AV senza correzione una volta rimossa la lente. Visti i risultati incoraggianti, negli anni successivi altri optometristi tra i quali Tabb, Ziff, Nolan, Neilson, May, Grant hanno iniziato ad utilizzare questa tecnica, seppur ritenuta pericolosa all'epoca da altri optometristi e oftalmologi, sviluppando per ognuno una tecnica applicativa personale. Questa applicazione dal 1962 prenderà il nome di "ortocheratologia", termine coniato da Newton Wesley, che nel 1976 verrà definita da Kerns come "la riduzione, modificazione o eliminazione del difetto refrattivo mediante applicazione programmata di lenti a contatto" (Mountford; 2004). Risale al 1976 la prima investigazione clinica sull'efficacia dell'OK tradizionale diurna, effettuata da Kerns, quando applicò lenti PMMA ad ampio diametro con design tradizionali più piatte rispetto a quelli dei propri pazienti. Kerns mise a confronto questo gruppo

con altri due gruppi, uno composto da soggetti sui quali sono state applicate lenti PMMA applicate corneoconformi su k, l'altro da soggetti che indossavano occhiali. Dopo tre anni, Kerns trovò una riduzione della miopia

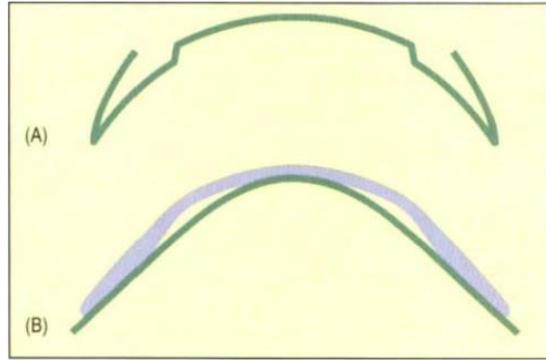


Figura 6 - Lente ideata da Fontana (A) a confronto con una lente a geometria inversa (B) (tratto da: Mountford J. et al., *Orthokeratology, Butterworth-Heinemann, 2004*)

(equivalente sferico) sia nel gruppo OK ( $0.77 \pm 0.91$  D) che nel gruppo dei portatori tradizionali ( $0.23 \pm 0.48$  D) (Kerns; 1978). Nel corso degli anni '80, si pubblicarono altri studi per cercare di quantificare la riduzione miopica, tra questi ricordiamo gli studi di Binder et al., Polse et al. (Berkeley Orthokeratology Study), Coon (Swarbrick; 2006).

Purtroppo, l' "OK tradizionale" non riusciva a dare risultati controllabili, visto che le lenti avevano il problema della stabilizzazione e del centramento, e i professionisti erano costretti a cambiare svariate lenti mano a mano che la cornea si appiattiva, cosa che richiedeva tempi di trattamento di settimane o mesi, con risultati variabili e non prevedibili. Oltre a questo, altre grandi problematiche, quali il lungo tempo di porto della lente (che doveva essere almeno 8 ore/giorno), materiali delle lenti poco permeabili all'ossigeno, l'assenza di topografi corneali e modelli computerizzati , fecero in modo che l'OK rimase una pratica "di nicchia".

La svolta si ebbe nel 1989, quando Wlodyga e Bryla ripresero un concetto illustrato anni addietro da Fontana, il quale aveva ideato una "one-piece bifocal lens" (Figura 6) con la zona ottica di 6 mm ridotta 1 D più piatta rispetto la periferia. Con l'aiuto di Nick Stoyan, un produttore statunitense di lenti a contatto rigide (Contex), riuscirono a creare le lenti a "geometria inversa", che si usano tuttora, aumentando il centraggio della lente e velocizzando i tempi necessari per ottenere risultati. Proprio per questo

motivo, quando ci si riferisce all'OK moderna si usa il termine "OK accelerata". Con l'avvento dei computer e dei topografi corneali, le lenti vennero migliorate per favorire ulteriormente il centraggio e accelerarne i risultati. Solo nei primi anni '90, grazie a Stuart Grant, si introdusse il concetto di "OK notturna", dal momento che i nuovi materiali ne permettevano il porto anche durante le ore di sonno senza problemi di ossigenazione per la cornea. A partire dalla metà degli anni '90, Swarbrick, Alharbi e Soni per citare alcuni dei più noti, intrapresero attività di ricerca per poter capire meglio pregi e difetti di questa pratica rinnovata e per garantirle una solida base scientifica che le permettesse di diventare una valida alternativa per la compensazione delle ametropie. Ad oggi, a più di vent'anni dalla nascita dell' "OK accelerata", questa pratica è ampiamente utilizzata in quasi tutto il mondo, supportata da moltissimi studi che ne garantiscono la sicurezza e la reale riduzione delle ametropia.

## **CHE COS'È L' ORTOCHERATOLOGIA?**

Come già citato in precedenza, questa particolare branca della contattologia rigida si occupa della temporanea riduzione o totale compensazione delle principali ametropie oculari (miopia, ipermetropia, astigmatismo) attraverso l'applicazione di particolari LaC RGP "a geometria inversa", già citate nel paragrafo precedente e che verranno approfondite in quello successivo, che vanno a modificare il profilo anteriore della cornea. Ad oggi, la pratica più diffusa in OK è la riduzione della miopia attraverso l'appiattimento corneale, mentre la pratica nei soggetti ipermetropi, che mira ad aumentare la curvatura della cornea, è ancora poco diffusa, e la compensazione della presbiopia, la condizione fisiologica che con l'invecchiamento rende difficoltosa la visione prossimale in seguito ad una riduzione della capacità accomodativa (Rossetti, Gheller; 2003), è in fase di sviluppo (Swarbrick, 2006).

Come riportano van der Worp e Ruston, esistono due tipi di applicazioni: l'OK diurna, la prima ad essere nata, in cui le LaC vengono indossate durante il giorno, e l'OK notturna, nata nei primi anni '90 grazie all'introduzione di nuovi materiali ad altissimo Dk/t, che consiste nell'indossare le LaC RGP durante le ore notturne e rimuoverle la mattina permettendo al paziente la visione nitida nell'intero arco della giornata. Entrambe le modalità applicative hanno ricevuto l'approvazione dal US Foods and Drug Administration (FDA) per miopie fino -6.00 D (van der Worp, Ruston; 2006).

Nel 2005, i dati ci riferivano una grande diffusione di OK in Asia orientale, dove si contavano circa 150000 pazienti, specialmente bambini ed adolescenti, che facevano uso regolare di questa pratica (Jacobson; 2005). Nello stesso anno, venivano riportati 80000 pazienti negli USA (Sicari; 2005), 10000 nei Paesi Bassi (Jacobson; 2005) e più di 3500 in Australia (Watt et al.; 2005). Nel 2011, l'OK ha confermato la sua ulteriore diffusione all'interno della popolazione mondiale, contando oltre 200000 portatori nella sola Cina

(Xie; 2013). In Europa, alla fine del 2012, si contavano circa 86000 portatori (Beerten; 2013).

Ciò che ha permesso un incremento dei portatori di LaC RGP per OK nel corso degli anni è stata la capacità dell'OK accelerata di garantire la correzione totale delle ametropie, con conseguente miglioramento delle capacità visive senza ausili ottici, in tempi molto brevi. Nel caso di OK su soggetti miopi, Sridharan e Swarbrick hanno infatti dimostrato come dopo solamente 10 minuti di porto di una LaC geometria inversa ci sia un appiattimento centrale della cornea e una riduzione della miopia statisticamente significative, con una riduzione media di 0.61 D (Sridharan, Swarbrick; 2003). Nello stesso studio, gli autori sono riusciti a raggiungere la compensazione dell' 80% della miopia da correggere (-2.00 D) dopo una sola notte di porto delle lenti, avvalorando così l'ipotesi secondo cui le modificazioni morfologico-refrattive siano molto marcate all'inizio del trattamento, per poi rallentare fino al valore desiderato nei giorni successivi, come confermato da altri autori (Mountford et al.; 2004; Kang, Swarbrick; 2013).

La totale compensazione del vizio refrattivo si riuscirà ad ottenere dopo circa 7 giorni di trattamento, con conseguente stabilizzazione della morfologia corneale e della refrazione (Mika et al.; 2007).

Oltre a compensare i vizi di refrazione, si è visto come l' OK sia in grado inoltre di rallentare la progressione miopica, motivo per il quale questa pratica si è diffusa in modo particolare nei bambini e negli adolescenti. In recenti studi, mettendo a confronto l'OK notturna con la correzione tramite occhiali, l'allungamento assiale del bulbo è ridotto del 43% nei portatori OK rispetto ai portatori di occhiali (Cho, Cheung; 2012) e la differenza per quanto riguarda la refrazione sferica sia significativa (Santodomingo-Rubido et al.; 2012).

L' OK, se praticata con competenza e supportata da una buona compliance<sup>7</sup> da parte del paziente, si è rivelata essere una pratica totalmente sicura. In uno studio pilota condotto da Mika e colleghi su 16 adolescenti, si è infatti visto

come la maggioranza degli staining<sup>8</sup> riscontrati in alcuni soggetti durante le diverse visite di controllo sia accettabile (Grade 1 CCLRU Grading Scales), mentre gli staining di grado superiore si sono tutti risolti nel periodo di follow-up senza complicanze alcune (Mika et al.; 2007). Questo è garantito in maniera particolare dai nuovi materiali per LaC RGP, i quali hanno raggiunto valori di  $Dk/t > 125 \times 10^{-9}(\text{cm} \cdot \text{mL O}_2)/(\text{sec} \cdot \text{mL} \cdot \text{mmHg})$ , valore minimo per evitare l'anossia di tutti gli strati corneali (Harvitt, Bonanno; 1999).

Dal momento che l'OK si è rivelata essere una pratica tollerata e in grado di correggere temporaneamente le ametropie, la domanda che sorge è: tutti possono approcciarsi all'OK?

Sfortunatamente, esistono delle controindicazioni assolute all'OK, quali distrofie e ectasie corneali, occhio secco patologico, patologie corneali o degli annessi in corso, degenerazioni corneali, sensibilità corneale ridotta, che non permettono ai soggetti che ne soffrono di intraprendere questa modalità applicativa. Vi sono invece delle controindicazioni relative, come ad esempio occhio secco marginale, scarsa compliance, enoftalmo, palpebre lasse, interventi di chirurgia refrattiva (LASIK, PRK, RK), che non escludono i soggetti affetti dall'OK, ma costringono il professionista a praticare particolare attenzione durante l'iter applicativo e le visite di controllo. Nel caso di pazienti con patologie oculari in corso, si dovrà attendere la risoluzione delle stesse prima di procedere con l'applicazione (van der Worp, Ruston; 2006).

Di contro, esistono dei pazienti "ideali" per il trattamento OK, in cui l'applicazione risulta essere maggiormente prevedibile e di successo. In questo campo rientrano i pazienti con miopia lieve o moderata (- 0.75 D a - 4.00 D) e con un astigmatismo corneale fino a 1.50D SR in posizione centrale simile per entità all'astigmatismo totale (van der Worp, Ruston; 2006).

Inoltre, secondo Mountford i pazienti che si prestano maggiormente ad un appiattimento corneale sono quelli con alti valori di eccentricità corneale, dal

momento che durante l' OK il profilo della cornea, in condizioni normali prolatato ( $e > 0$ ), tende a diventare sferico ( $e=0$ ) oppure oblatato ( $e < 0$ ) (Mountford; 1997), ma questa teoria è ad oggi ancora dibattuta.

Altro fattore da tenere in considerazione è il diametro pupillare: ciò che viene ricercato in una applicazione di questo tipo è che l' apertura pupillare sia centrata nella zona di trattamento, la quale dovrà avere una dimensione uguale o maggiore della pupilla. Soggetti con apertura pupillare maggiore dell'area di trattamento potrebbero lamentare una visione non soddisfacente, causata dall' aumento delle aberrazioni di alto ordine, in modo particolare aberrazione sferica, indotte dal particolare profilo corneale assunto durante il trattamento (van der Worp, Ruston; 2006).

Per quanto riguarda invece il contattologo, per poter dedicarsi a questa pratica contattologica deve essere in possesso di una lampada a fessura di buona qualità e di un topografo corneale. Questi due strumenti andranno poi integrati da un programma di elaborazione delle immagini e dei dati topografici installato su computer, per poter analizzare e monitorare lo stato dell'occhio del paziente durante la prima visita e in quelle di controllo e mantenere un archivio di immagini/dati che gli renda possibile la consultazione delle condizioni dell'occhio acquisite nelle precedenti visite.

Come già accennato in precedenza, la compliance riveste un ruolo importante per ottenere dei buoni risultati in OK, quindi si rende necessario informare adeguatamente il paziente sulla pratica attraverso il consenso informato, un documento legale che dovrà essere firmato sia dal contattologo che dal paziente nel quale si dovrebbero illustrare pro e contro dell'OK, i trattamenti alternativi possibili e tutti i passaggi dell'iter applicativo (Guerrero Cauchi; 2013). È essenziale anche l'educazione del paziente alla corretta manutenzione delle lenti per evitare complicanze indesiderate: è consigliato non utilizzare la soluzione unica per questo tipo di LaC, ma di usare un

prodotto diverso (detergente, conservante, gocce umettanti) per ogni passaggio, unito al trattamento enzimatico (Beerten; 2013).

Viene inoltre richiesto al paziente di recarsi regolarmente alle visite di controllo programmate e contattare prontamente il contattologo per ogni sensazione di discomfort dovuto alle LaC (Guerrero Cauchi; 2013).

Oltre ad essere un' applicazione di successo dal punto di vista dei professionisti, anche i pazienti si sono ritenuti molto soddisfatti dell' OK. In un' intervista fatta da Mika e colleghi alla visita del sesto mese durante il loro studio, tutti i 16 soggetti hanno manifestato il desiderio di continuare a portare le lenti a loro prescritte (Mika et al., 2007).

7: terminologia medica per indicare l'adesione del paziente ad una terapia(fonte: [http://www.treccani.it/enciclopedia/compliance\\_\(Dizionario-di-Medicina\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/compliance_(Dizionario-di-Medicina)/))

8: punteggiatura visibile in lampada a fessura riscontrabile quando la fluoresceina occupa gli spazi di cellule dell'epitelio corneale mancanti/danneggiate. Può esser dovuto ad un'azione meccanica della lente, ipossia, anossia oppure a sostanze tossiche venute a contatto con la cornea(fonte: <http://contactlensupdate.com/2012/03/08/corneal-staining/>)

## **LaC GEOMETRIA INVERSA E FORZE COINVOLTE**

Come accennato nei due paragrafi precedenti, le LaC utilizzate in OK sono lenti chiamate "a geometria inversa" che, dal momento della loro introduzione nella pratica, hanno sancito il passaggio dalla pratica ortocheratologica tradizionale a quella moderna (chiamata anche "accelerata"). Il successo che questa pratica ha riscosso negli ultimi vent'anni è in buona parte dovuto a questa nuova geometria di LaC, che ha permesso di sopperire a buona parte delle problematiche avute con LaC RGP tradizionali applicate piatte.

Nonostante in commercio esistano moltissimi tipi di LaC a geometria inversa, si possono riassumere come delle LaC ad ampio diametro (9.50-10.50 mm), divise in quattro zone principali (Figura 7): la zona ottica è la prima curva a dover essere calcolata, dal momento che ha il compito di conferire la forma alla cornea durante il trattamento e perciò il BOZR dovrà essere equivalente all'ametropia da correggere. A titolo esemplificativo, se vogliamo compensare 2.00 D di miopia su di un occhio con  $R_b$  corneale = 7.80 mm, il BOZR dovrà essere 8.20 mm (assumendo che ogni 0.20 mm di modifica del profilo corneale equivalga ad 1 D di modifica del profilo refrattivo). Si dovrà poi aggiungere al valore trovato un ulteriore appiattimento, denominato fattore di Jessen, variabile da 0.00 D a 1.00 D, che compensa la regressione che avviene durante la giornata e permette la visione nitida da mattina a sera (Norman; 2002, Mountford et al.; 2004). La dimensione del BOZD solitamente è di 6.00 mm (Mountford et al., 2004, van der Worp, Ruston; 2006).

In seguito si andrà a calcolare la seconda curva periferica, o curva di allineamento (AC).

A livello di questa curva, che può essere unica o più di una, si ha la zona d'appoggio della LaC sulla cornea ed è quindi responsabile del centraggio della lente, fondamentale in OK (van der Worp, Ruston; 2006). Come ci suggerisce Mountford, AC può avere un andamento sferico, asferico o iperbolico e generalmente la sua ampiezza è 1.00mm (Mountford et al.; 2004).

Una volta determinate queste due curve, la zona generata dall'unione di BOZR e AC corrisponde alla prima curva periferica, o "curva d'inversione" (RC). Questo tipo

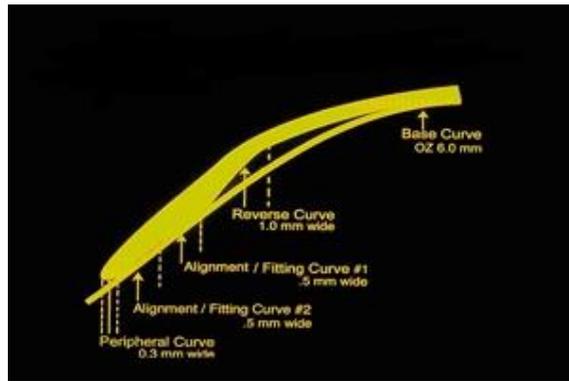


Figura 7 - Rappresentazione del profilo di una LaC a geometria inversa (tratto da: [www.clspectrum.com](http://www.clspectrum.com))

di curva, che ha un raggio di curvatura inferiore al BOZR e AC, è quella che rende le LaC a geometria inversa differenti rispetto le LaC RGP standard.

L'ultima zona ad essere calcolata sarà l'estrema periferia della lente, denominata "edge lift" o curva periferica (PC). Di ampiezza 0.30-0.50mm (Mountford et al.; 2004), la PC ha come compito principale quello di garantire il ricambio lacrimale al di sotto della superficie della lente ed inoltre favorire la rimozione della LaC stessa ed evitarne l' indentazione sulla cornea.

Per poter comprendere come la LaC agisce sulla superficie corneale, si dovranno considerare le forze che agiscono sulla LaC stessa. Nel 1977, Hayashi affermò che le forze che agiscono su una LaC sono:

- Forza di gravità
- Forza della palpebra durante l' ammiccamento
- Tensione superficiale del film lacrimale
- Forza di compressione del film lacrimale post lente

La forza di gravità, infatti, agisce sul baricentro della LaC verso il centro della Terra. Questo si traduce in una forza maggiore su quelle LaC con massa maggiore, e di conseguenza la lente posta sulla cornea di un soggetto in posizione eretta tenderà a stare bassa rispetto la pupilla (Mountford et al.; 2004). Tuttavia, con l'avvento delle LaC a geometria inversa, l'effetto della forza di gravità è stato pressoché annullato, dal momento che le lenti vengono

indossate durante la notte, mentre il soggetto è in posizione supina (Mountford et al.; 2004).

Un maggior contributo viene dato invece dalla forza palpebrale e dalla tensione superficiale: la prima corrisponde alla forza compressiva (forza positiva<sup>9</sup>) che la palpebra genera sulla lente durante l'ammiccamento, la seconda è la forza che si crea sul bordo della lente, dove il menisco lacrimale che si forma, in contatto con l'aria, produce una forza negativa<sup>10</sup> che favorisce il centraggio della LaC sulla cornea (Kikkawa; 1970). Se queste due forze rivestono un ruolo importante in OK diurna, diversa è la situazione per l'OK notturna, in cui queste due forze sono praticamente nulle, in quanto l'occhio rimane chiuso e non vi è il fenomeno dell'ammiccamento e l'interazione film lacrimale/aria è assente.

La forza che si è visto aver maggior rilevanza, soprattutto in OK notturna, è la forza di compressione del film lacrimale post lente. Hayashi affermò che lo strato lacrimale presente tra una LaC RGP e la cornea è in grado di generare una forza, basandosi sulla similitudine con la forza che esiste tra due superfici separate da un liquido, qualora lo spessore del liquido sia di molto inferiore alla lunghezza delle superfici (Hayashi; 1977). L'assunzione fatta da Hayashi si è rivelata corretta dal momento che, a titolo di esempio, se la TLT = 10  $\mu\text{m}$  e il diametro di una LaC = 10 mm, il rapporto spessore/lunghezza è di 1:1000 (Mountford et al.; 2004). Si è visto però come sia la compressione (forza positiva) sia la tensione (forza negativa) non siano in grado da sole di alterare il profilo corneale, ma dovrà esserci una disuguaglianza di forze sopra la cornea affinché abbia inizio il processo di *molding*<sup>11</sup> corneale. La formula che regola l'insieme di forze che agiscono sul sistema lente/cornea con occhio chiuso sarà quindi: Forza totale = forza palpebrale (positiva) + forza di compressione del film (negativa) (Mountford et al.; 2004). Se TLT all'apice corneale = 0 (forza di compressione del film = 0), il posizionamento della LaC sarà totalmente a carico della palpebra e la lente tenderà a stare in una

posizione alta sulla cornea rispetto la pupilla, nella posizione in cui la forza della palpebra= tensione superficiale (Hayashi; 1977). Con TLT all'apice = 5  $\mu\text{m}$ , la LaC tenderà a rimanere centrata sulla cornea, ma la forza totale sarà ancora una forza positiva, e ciò si traduce in una forza compressiva sull'apice corneale. Questa forza tenderà a diminuire sempre di più aumentando la TLT, fino ad arrivare ad un valore di TLT = 20  $\mu\text{m}$ , in cui si ha l'eguaglianza delle forze in gioco. Aumentando ulteriormente la TLT, si avrà invece una forza negativa sul sistema lente/cornea (Mountford et al.; 2004).

Nella pratica contattologica, nei casi di miopia, bisognerà quindi cercare di gestire le forze idrauliche in modo da appiattire la cornea centrale e aumentarne la curvatura nella media periferia. Per raggiungere questa condizione si dovrà avere una TLT ridotta in OZ (tocco apicale "apparente") mentre dovrà essere abbondante nella RC. Nella AC avremo la zona di appoggio della LaC e in PC si cercherà di avere sufficiente TLT da garantire il ricambio lacrimale (Figura 8A).

Nel caso di applicazione ortocheratologica per la correzione dell'ipermetropia, l'unica differenza sarà quella di avere una TLT apicale visibile (TLT > 20  $\mu\text{m}$  - Mountford et al.; 2004), al fine di ottenere una forza negativa che "risucchi" la OZ e ne aumenti il raggio di curvatura centrale (Figura 8B).

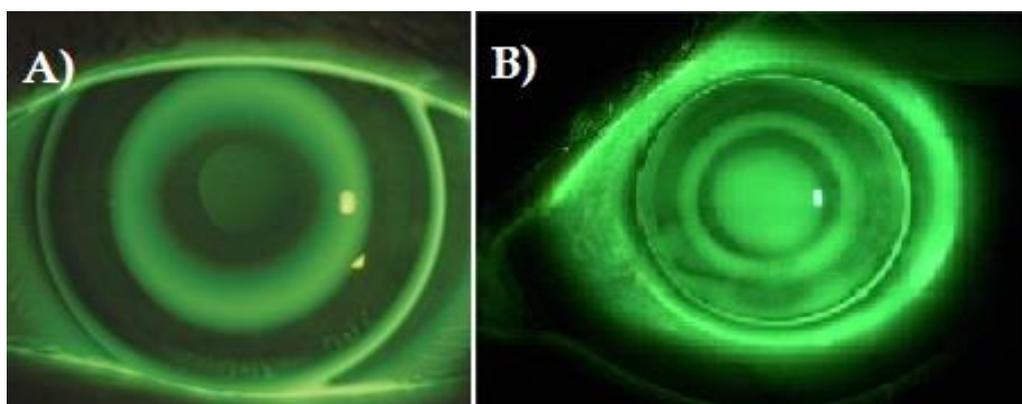


Figura 8 - Quadro in fluoresceina di un' applicazione di LaC geometria inversa su soggetto miope(A) e ipermetrope(B)(tratto da: A: [www.esavision.it](http://www.esavision.it), B: [www.sciencedaily.com](http://www.sciencedaily.com))

Tuttavia, Calossi e colleghi hanno dimostrato come anche la compressione biomeccanica generata dalla LaC a livello della AC sia responsabile di un

appiattimento corneale centrale: nel loro studio si è visto infatti come questa forza, senza che nella zona centrale della cornea ci sia una compressione diretta, causi uno spostamento delle cellule dell'epitelio dalla periferia alla media periferia con conseguente aumento della curvatura medio periferica e appiattimento centrale (Calossi et al.; 2006).

Per poter monitorare il profilo corneale durante le visite di follow-up, si ricorre all' analisi topografica della superficie anteriore della cornea: in Figura 9 si può vedere un confronto tra una topografia pre-applicativa e la condizione post-applicativa in un soggetto miope: il pattern post-applicativo, denominato "bull's eye", in cui si ha una zona di appiattimento uniforme centrale centrata sulla pupilla e delimitata da un anello dove la curvatura corneale è massima, ci mostra il rimodellamento corneale svolto dalla LaC e viene considerato indice di una applicazione ben riuscita. Si può inoltre notare come la mappa topografica indotta da OK sia molto simile alle topografie post chirurgia refrattiva (PRK o LASIK) per la correzione della miopia (Swarbrick; 2006).

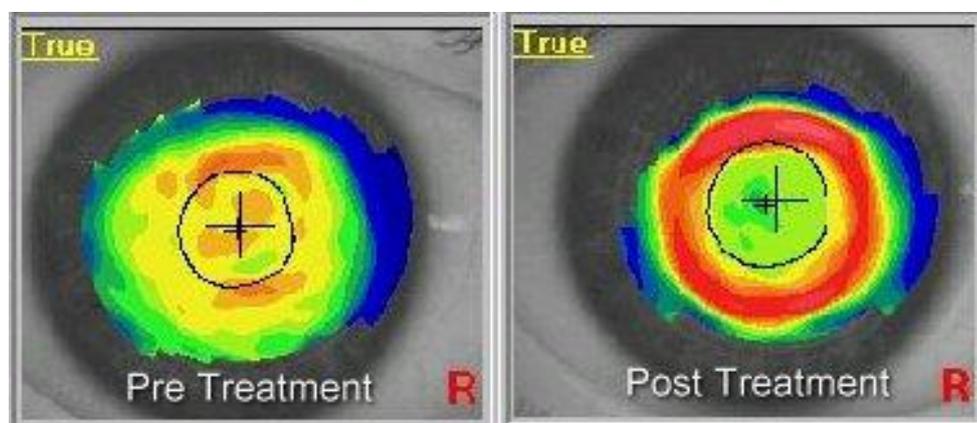


Figura 9 - A sinistra: mappa topografica pre-applicativa. A destra: mappa topografica post-applicativa (tratto da: [www.ortho-k.net](http://www.ortho-k.net))

9: se l'angolo  $\alpha$  compreso tra il vettore forza e il vettore spostamento è  $0 < \alpha < 90$  (fonte: Mazzoldi P. et al., *Elementi di fisica: meccanica e termodinamica. Seconda edizione*, EdiSES, 2008)

10: se l'angolo  $\alpha$  compreso tra il vettore forza e il vettore spostamento è  $90 < \alpha < 180$  (fonte: Mazzoldi P. et al., *Elementi di fisica: meccanica e termodinamica. Seconda edizione*, EdiSES, 2008)

11: rimodellamento

## **CAPITOLO 3**

### **MODIFICAZIONI EPITELIALI NEL BREVE PERIODO**

Dopo aver visto nel capitolo precedente in cosa consista l' OK, bisognerà ora prendere in considerazione cosa ci sia alla base del rimodellamento corneale che causa le variazioni refrattive. Come riporta Swarbrick, agli albori dell' OK si credeva che tutto il tessuto corneale subisse una flessione con conseguente appiattimento della cornea (Swarbrick; 2006). I primi a dimostrare che non vi è una flessione corneale sono stati Swarbrick, Wong e O'Leary nel cui studio hanno riportato come, dopo 28 giorni di trattamento con LaC geometria inversa indossate per almeno 6 ore al giorno, lo spessore dell' epitelio nella zona centrale della cornea si riduca in modo significativo mentre veniva evidenziato un ispessimento della cornea nella media periferia, significativo già dopo 14 giorni di trattamento, anche se non era chiaro a carico di quale strato corneale avvenisse questo ispessimento. Gli autori suggeriscono un coinvolgimento sia epiteliale che stromale (Swarbrick et al.; 1998).

In seguito a questo studio, un sempre crescente interesse si è sviluppato attorno le modificazioni a carico dell' epitelio della cornea in OK, dal momento che lo studio di Swarbrick e colleghi aveva posto nuovi quesiti, quali capire come avvenisse la riduzione dello spessore epiteliale (compressione delle cellule o perdita di strati cellulari) oppure la possibile alterazione dell' attività di membrana dell' epitelio stesso.

Nel corso degli anni tutti gli studi sono concordi nell' affermare che l' epitelio sia lo strato corneale maggiormente coinvolto durante OK.

Dal punto di vista dell' anatomia macroscopica, si è visto come sia sufficiente indossare le LaC geometria inversa per 1 ora per ottenere una riduzione dello spessore epiteliale centrale (Jayakumar, Swarbrick; 2005). Questo assottigliamento iniziale si è visto essere dipendente dall' età dei soggetti: nei bambini e nei giovani adulti l' epitelio subisce un maggior assottigliamento rispetto gli adulti ( $\Delta$ CET bambini=  $-6.9 \pm 13.6 \mu\text{m}$ ,  $\Delta$ CET giovani adulti=  $-8.3$

$\pm 7.2 \mu\text{m}$ ,  $\Delta\text{CET adulti} = -2.1 \pm 6.6 \mu\text{m}$ ), indice di una riduzione della plasticità epiteliale con l'avanzare dell'età (Jayakumar, Swarbrick; 2005).

Per capire come l'anatomia epiteliale si modificasse con il passare dei giorni, grande rilevanza hanno avuto gli studi istologici svolti sugli animali. Cheah e colleghi, i quali hanno applicato LaC geometria inversa sulle cornee di alcuni primati, riportano un costante assottigliamento dell'epitelio centrale e l'ispessimento progressivo dell'epitelio in zona medio-periferica con il passare delle ore in quelle cornee sulle quali si era simulata la correzione della miopia (Cheah et al.; 2008). Questi risultati sono stati confermati anche dagli studi effettuati su diversi gatti sulle cornee dei quali, dopo 8 ore di uso della lente, è stata riscontrata una riduzione media dell'epitelio centrale di circa  $2 \mu\text{m}$  e un aumento medio dello spessore epiteliale in media periferia (3 mm dall'apice corneale) di oltre  $30 \mu\text{m}$  (Tabella I) (Choo et al.; 2008). Questa tendenza viene ulteriormente confermata dopo 14 giorni EW, quando viene riportato un epitelio centrale sensibilmente assottigliato mentre a livello della media periferia l'epitelio tende a stabilizzare il suo spessore (Tabella I) (Choo et al.; 2008). Dopo un mese di OK notturna, Nieto-Bona e colleghi hanno rilevato un epitelio centrale ridotto tra il 13.5% e il 25%, mentre non veniva riportato alcun ispessimento nella media periferia (Nieto-Bona et al.; 2011), in accordo con altri studi (Swarbrick et al.; 1998, Alharbi, Swarbrick; 2003), ma che non trova conferma in altri (Matsubara et al.; 2004, Cheah et al.; 2008, Choo et al.; 2008, Reinstein et al.; 2009).

Per quanto concerne il diverso grado di assottigliamento epiteliale centrale, si ipotizza possa essere dovuto alle condizioni estreme in cui venivano sottoposti gli occhi dei gatti, sui quali venivano applicate le LaC continuamente per 14 giorni (Choo et al.; 2008).

In quest'ultimo studio sono state analizzate anche le modificazioni a carico dell'epitelio simulando un'applicazione per la compensazione dell'ipermetropia. Dopo 14 giorni, in maniera opposta a quanto avvenuto nell'

applicazione per la miopia, è stato riscontrato un epitelio centrale ispessito al centro ed assottigliato nella media periferia (Tabella I) (Choo et al.; 2008).

Spessore medio dell'epitelio corneale dei gatti misurato per tutti gli occhi attraverso Image-Pro Plus Measurement Software				
	Spessore dell' epitelio ( $\mu\text{m}$ )			
	Centrale	Media periferia		
4° giorno baseline	37.7 $\pm$ 0.8	37.9 $\pm$ 1.5		
	Miopia centrale	Miopia media periferia	Ipermetropia centrale	Ipermetropia media periferia
4 ore	34.1 $\pm$ 0.2	49.6 $\pm$ 1.5	58.0 $\pm$ 0.9	42.8 $\pm$ 2.2
8 ore	35.8 $\pm$ 1.1	73.1 $\pm$ 4.7	63.4 $\pm$ 1.1	43.7 $\pm$ 1.0
14 giorni	11.4 $\pm$ 0.3	51.0 $\pm$ 5.4	81.9 $\pm$ 2.0	23.6 $\pm$ 2.0

Tabella I - Spessore medio dell'epitelio corneale dei gatti misurato per tutti gli occhi attraverso Image-Pro Plus Measurement Software (tratto e tradotto da: Choo J.D. et al., *Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: a pilot study, Contact Lens & Anterior Eye*, 2008)

Dal punto di vista dell' anatomia microscopica, sono state riscontrate svariate alterazioni dell' epitelio durante il primo mese di applicazione di LaC per OK.

Dopo 24 ore di utilizzo, si è visto come a livello dell' epitelio centrale assottigliato l' altezza delle cellule basali si sia ridotta, facendo assumere alle cellule una forma "cubica" invece della fisiologica forma cilindrica, mentre non sono state rinvenute alterazioni per quanto concerne le cellule alari e quelle superficiali. A livello della media periferia, le cellule basali hanno acquisito una forma leggermente allungata, ma appaiono ancora disposte regolarmente e allineate rispetto la membrana basale (Figura 10), mentre le cellule superficiali risultano avere una superficie maggiore rispetto la condizione di controllo, con un nucleo ovale (Figura 11). I 6-7 strati rinvenuti nella condizione di controllo vengono mantenuti in entrambe le zone corneali analizzate ed inoltre non vengono riportate alterazioni a carico dei desmosomi, dei microvilli e delle micropliche presenti sulla superficie anteriore corneale (Cheah et al.; 2008).

Con il passare dei giorni, le cellule basali subiscono un ulteriore schiacciamento al centro, rendendo così difficile l'analisi del numero preciso degli strati cellulari epiteliali, invece nella media periferia viene riportato un aumento degli strati cellulari.

Contrariamente a quanto accade nel trattamento della miopia, l' epitelio corneale nelle applicazioni di OK per ipermetropia subisce un lieve allungamento a carico delle cellule basali centrali e un aumento degli strati cellulari reperiti, mentre nella media periferia si hanno cellule basali compresse e un numero fisiologico di strati cellulari (Choo et al.; 2008).

Dopo un mese di trattamento, gli studi istologici di Matsubara e colleghi sui conigli ci rivelano una condizione simile a quella illustrata da Choo e colleghi dopo 14 giorni (Figura 12) (Matsubara et al.; 2004), mentre Nieto-Bona e colleghi hanno riscontrato centralmente un' alterazione della densità delle cellule basali, con una riduzione dell' 11%, e un aumento della densità delle cellule superficiali e alari (Nieto-Bona et al.; 2011). Questi risultati hanno portato i vari autori ad ipotizzare come nel breve termine, la compressione e la deformazione delle cellule epiteliali con conseguente scambio di liquidi intracellulari siano i fattori predominanti, mentre con il passare del tempo le modificazioni epiteliali siano dovute ad una ridistribuzione dell' epitelio stesso generato dallo stress indotto dalle LaC geometria inversa (Cheah et al.; 2008, Choo et al.; 2008, Nieto-Bona et al.; 2011).

Un ulteriore argomento oggetto di studi è stato come l' OK interagisse con la fisiologia epiteliale. Lin e colleghi avevano dimostrato come l' applicazione di LaC RGP tradizionali durante la notte aumentasse la permeabilità epiteliale in associazione al grado di ipossia, e di conseguenza al Dk/t della LaC in uso (Lin et al.; 2002).

Dopo 1 mese di trattamento ortocheratologico, Yeh e colleghi hanno invece rilevato una maggiore permeabilità corneale rispetto al valore di baseline solo quando questa veniva misurata subito dopo l' apertura dell' occhio la mattina, che nelle successive 4 ore ritornava ai valori pre-applicativi, suggerendo il mantenimento dell' integrità delle *tight junctions* tra le cellule dell' epitelio e delle cellule che esprimono l' occludina. Tuttavia sono state riportate alterazioni a livello delle proprietà biomeccaniche della cornea: alla fine dello

studio i valori di CH<sup>12</sup> e CRF<sup>13</sup> sono diminuiti in modo significativo (CH = -2.5%, CRF = -7.1%) rispetto la condizione pre-applicativa. In modo particolare, si è visto come tanto più le LaC in uso hanno valori bassi di Dk/t quanto più il valore di CH si riduce rispetto i valori di baseline. Gli autori stessi ipotizzano che la cornea abbia sviluppato una tendenza a recuperare la forma lievemente più rapida ed sia diventata meno resistente alle forze compressive dopo il trattamento OK (Yeh et al.; 2013).

Matsubara e colleghi hanno invece evidenziato un incremento dell'attività mitotica delle cellule basali nella cornea centrale, suggerendo un incremento della proliferazione cellulare in seguito allo stress indotto dalla compressione da parte della BC di una LaC geometria inversa e si è visto inoltre come la distribuzione di mucina, dei granuli di glicogeno e delle glicoproteine non sia alterata. Per quanto concerne l'attività enzimatica, viene riportata un'attività della fosfatasi alcalina, enzima associato all'attività di trasporto attivo, nella norma, mentre viene riscontrato un lieve aumento della  $\beta$ -glucuronidasi e della L-lattato deidrogenasi: l'aumento del primo suggerisce un incremento del metabolismo corneale, mentre l'aumento del secondo potrebbe indicare che la cornea è in una lieve condizione di anerbiosi (Matsubara et al.; 2004). Questa condizione trova ulteriore conferma nello studio condotto da Alharbi e colleghi, i quali hanno rilevato l'inibizione centrale della risposta all'edema stromale, che indica come le LaC geometria inversa non prevenivano l'ipossia epiteliale in se, ma bensì potrebbero inibirne le conseguenze (edema stromale) (Alharbi et al.; 2005).

L'OK inoltre altera il processo di rinnovamento delle cellule epiteliali: Cheah e colleghi hanno ipotizzato come nella media periferia, dove le cellule epiteliali hanno un diametro maggiore, vi sia un ritardo nel fenomeno esfoliativo degli strati superficiali dell'epitelio, mediato anche dal ristagno del film lacrimale al di sotto della RC delle LaC geometria inversa (Cheah et al.; 2008).

12: l'isteresi corneale (CH) viene descritta come la differenza della pressione di appianazione verso l'interno e quella verso l'esterno che si ottengono durante il meccanismo di appianazione

bidirezionale utilizzato dall' ORA (Ocular Response Analyzer) (fonte: Associazione italiana di chirurgia della cataratta e refrattiva, *La voce AICCER*, Fabiano Group S.r.l., 2008)

13: il fattore di resistenza corneale (CRF) è la resistenza viscoelastica della cornea ad una forza applicata su di essa (fonte: Yeh T.N. et al.; *Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal epithelial permeability and biomechanical properties*, IOVS, 2013)

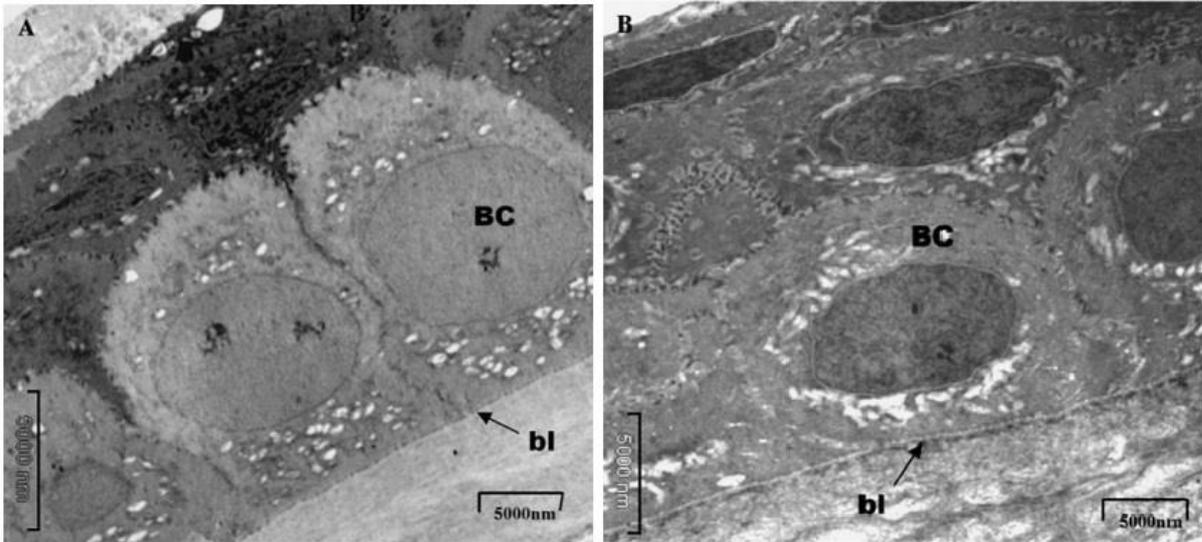


Figura 10 - Rappresentazione TEM delle cellule basali del gruppo controllo (A) e dell' epitelio corneale centrale assottigliato (B). Le cellule basali (BCs) hanno mantenuto l'allineamento rispetto la membrana basale (bl). Nel gruppo controllo, le cellule basali sono cilindriche, con apici arrotondati e basi piatte. Nell' epitelio assottigliato, le cellule basali sono diventate squadrate ed appaiono più cubiche (ingrandimento 2700X) (tratto da: Cheah P.S. et al., *Histomorphometric profile of the corneal response to short-term reverse-geometry orthokeratology lens wear in primate corneas. A pilot study*, *Cornea*, 2008)

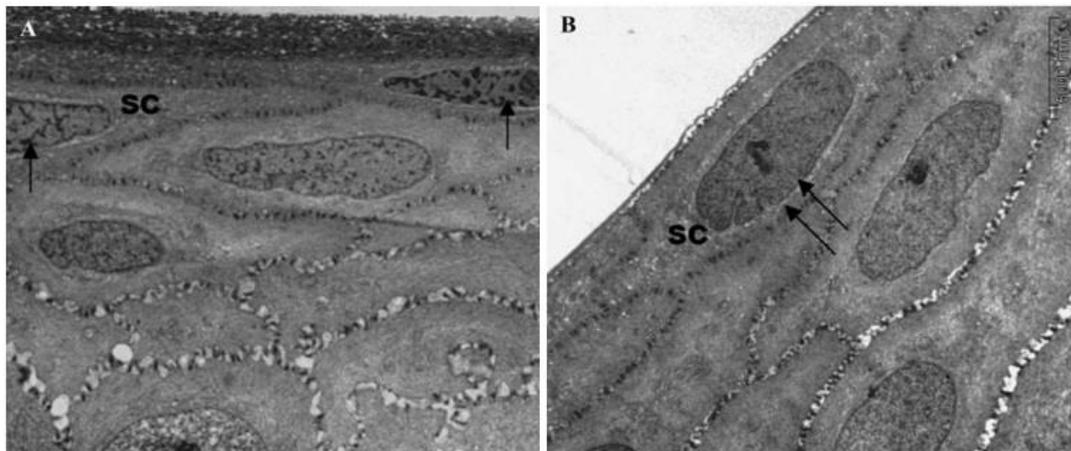


Figura 11 - Rappresentazione TEM delle cellule superficiali e alari. A) Nel gruppo controllo, la forma e i nuclei delle cellule epiteliali sono progressivamente più appiattiti nello strato delle cellule superficiali (SCs), che hanno forma e nuclei allungati (freccia singola) .B) Nell' epitelio ispessito in media periferia, la superficie delle cellule superficiali è maggiore con un nucleo più grande (doppia freccia) rispetto il gruppo controllo (ingrandimento 2700X) (tratto da: Cheah P.S. et al., *Histomorphometric profile of the corneal response to short-term reverse-geometry orthokeratology lens wear in primate corneas. A pilot study*, *Cornea*, 2008)

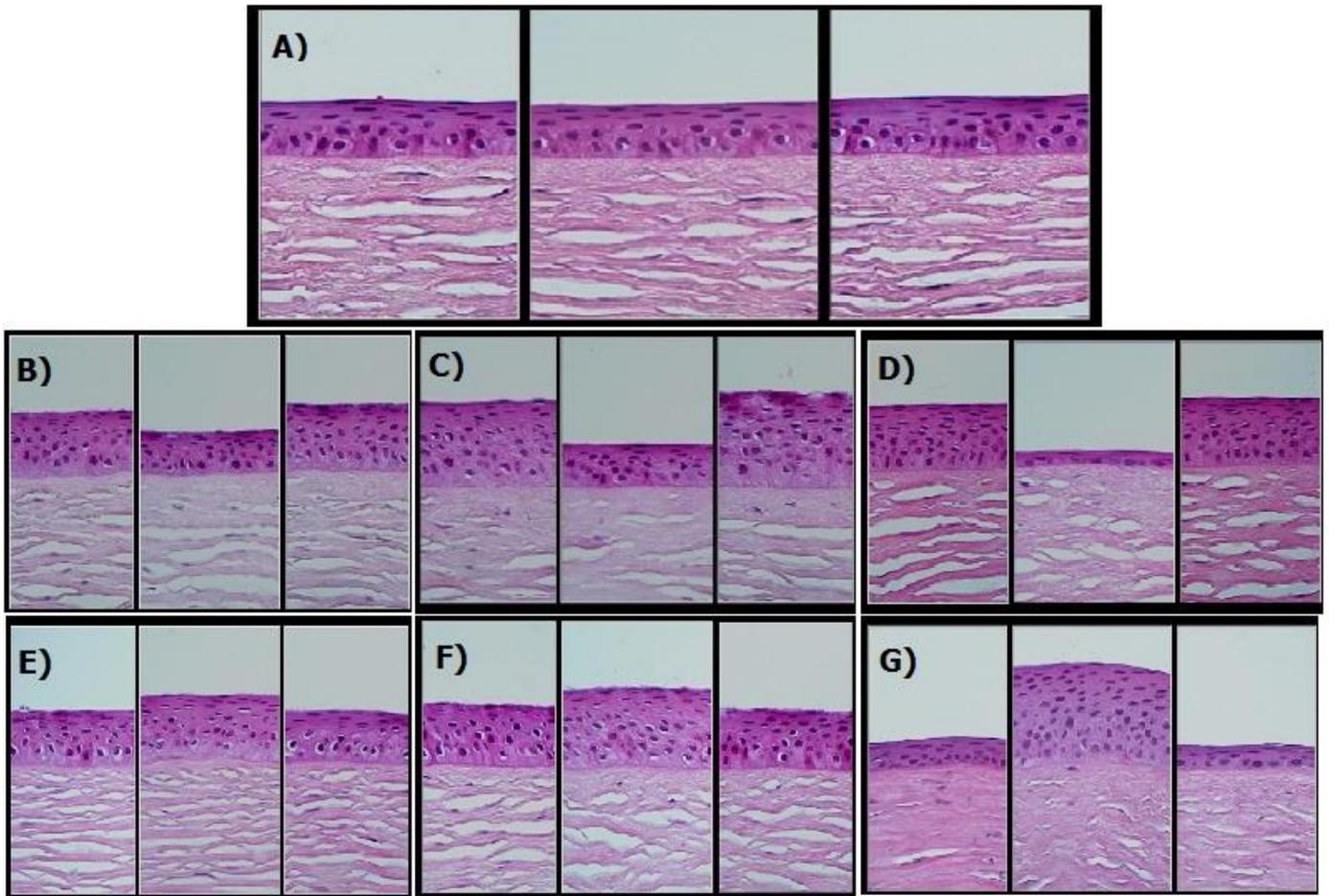


Figura 12 - Epitelio corneale centrale (immagine centrale) e medio periferico (immagini laterali) fissato con eosina ematossilina: A) baseline, B) dopo 4 ore di trattamento OK per miopia, C) dopo 8 ore di trattamento OK per miopia, D) dopo 14 giorni di trattamento OK per miopia, E) dopo 4 ore di trattamento OK per ipermetropia, F) dopo 8 ore di trattamento OK per ipermetropia, G) dopo 14 giorni di trattamento OK per ipermetropia (ingrandimento 40X) (tratto e modificato da: Choo J.D. et al., *Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: a pilot study*, *Contact Lens & Anterior Eye*, 2008)

## MODIFICAZIONI EPITELIALI NEL LUNGO PERIODO

L'analisi della risposta dell'epitelio corneale al trattamento ortocheratologico durante il primo mese di trattamento è stata successivamente estesa a periodi di trattamento maggiori, più conformi alla pratica contattologica in quanto i pazienti, per mantenere la correzione refrattiva ottenuta, devono continuare ad indossare le LaC durante la notte nel corso degli anni.

Alharbi e Swarbrick furono tra i primi a studiare come l'epitelio corneale si presentasse dal punto di vista anatomico dopo 3 mesi di OK per miopia con l'utilizzo di un pachimetro ottico: come si può vedere in Tabella II, l'epitelio in zona centrale si riduce di spessore in maniera significativa durante i primi 10 giorni di trattamento, per poi stabilizzarsi. Si evince infatti come al terzo mese di trattamento, lo spessore epiteliale rilevato sia pressoché lo stesso di quello trovato dopo 10 giorni.

Sempre in Tabella II sono evidenziate le modificazioni dell'epitelio nella media periferica: contrariamente a quanto rinvenuto nella zona centrale, dopo 90 giorni non vi sono significative alterazioni dell'epitelio rispetto il valore di baseline (Alharbi, Swarbrick; 2003).

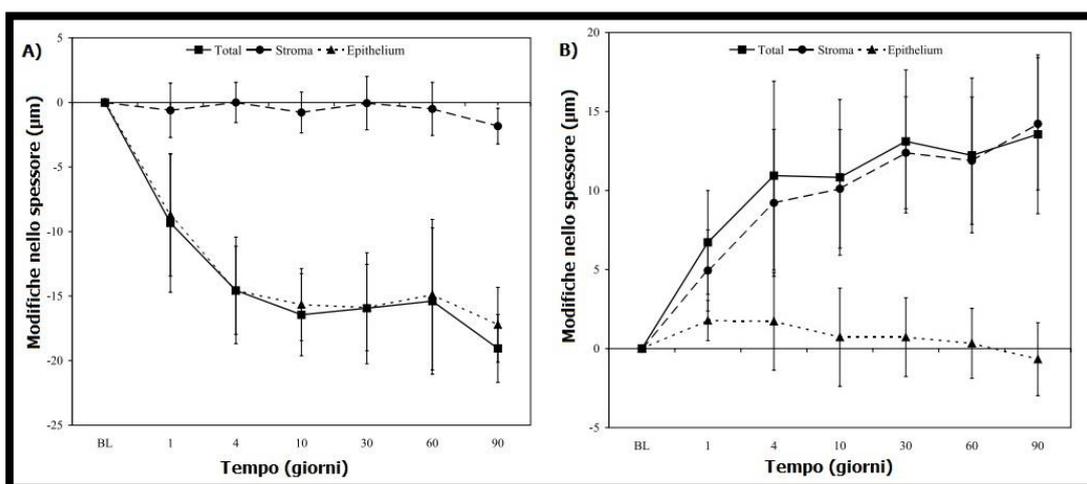


Tabella II - Alterazioni nello spessore totale, stromale, epiteliale indotto da LaC geometria inversa per OK nel corso di 3 mesi in A) zona centrale e B) zona medio periferica (tratto e tradotto da: Alharbi A., Swarbrick H.A., *The effects of overnight orthokeratology lens wear on corneal thickness, IOVS, 2003*)

Ennesime conferme sono arrivate da uno studio condotto da Nieto-Bona e colleghi nel quale è stata rilevata una riduzione dello spessore epiteliale significativa dopo 15 giorni e che veniva riscontrata anche dopo 1 anno di trattamento (dati non riportati).

Nello stesso studio, gli autori sono andati in seguito ad analizzare la densità delle cellule epiteliali dei 3 strati in zona centrale mediante microscopia confocale. Come già visto precedentemente, si può riscontrare una minor densità delle cellule basali dopo il primo mese di trattamento rispetto i valori di baseline. Tuttavia, nel corso dei mesi di trattamento, è stata registrata un'ulteriore diminuzione della densità delle cellule basali, che raggiunge una riduzione del 12-15% (Tabella III).

In modo simile a quanto fatto per le cellule basali, Nieto-Bona e colleghi sono andati ad analizzare la densità delle cellule alari e di quelle superficiali a livello dell'epitelio assottigliato. Come riportato in Tabella IV ed in Tabella V, la densità delle cellule alari e superficiali tende ad aumentare con il passare del tempo, rivelando una

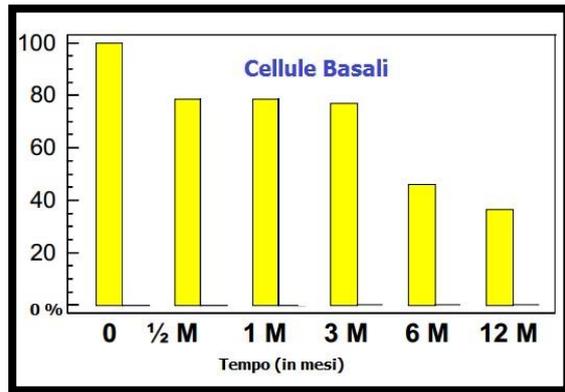


Tabella III - Densità delle cellule basali durante il trattamento (tratto e tradotto da: Nieto-Bona A., *Confocal microscopy after ortho-k*, Atti del congresso EurOk, 2013)

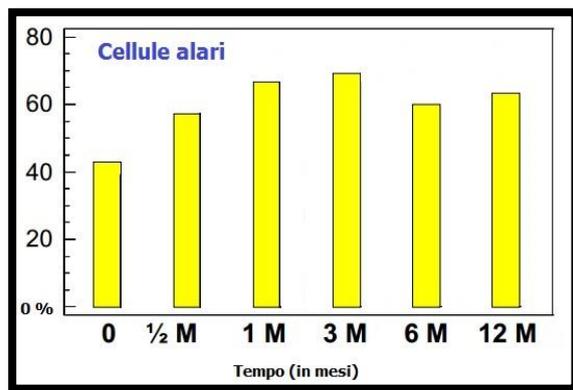


Tabella IV - Densità delle cellule alari durante il trattamento (tratto e tradotto da: Nieto-Bona A., *Confocal microscopy after ortho-k*, Atti del congresso EurOk, 2013)

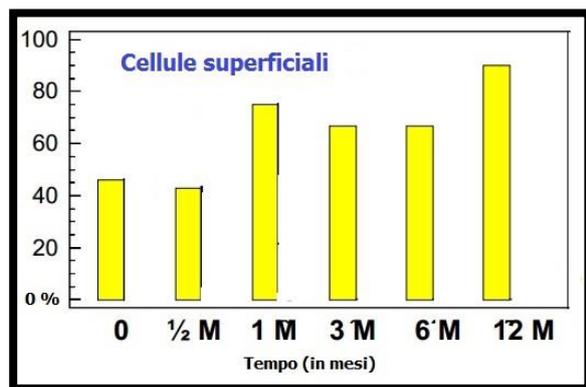


Tabella V - Densità delle cellule superficiali durante il trattamento (tratto e tradotto da: Nieto-Bona A., *Confocal microscopy after ortho-k*, Atti del congresso EurOk, 2013)

tendenza del tutto analoga a quanto avviene nel corso del primo mese di trattamento.

Dal punto di vista della morfologia microscopica delle cellule, le cellule basali sono risultate avere valori di lunghezza ed altezza simili ai valori di baseline, mentre le cellule alari appaiono avere un nucleo maggiore rispetto all' inizio del trattamento e le cellule superficiali dopo 1 anno risultino avere una maggior superficie (Tabella VI). Inoltre viene riportata una maggior irregolarità nella distribuzione delle connessioni tra le cellule e una ridotta visibilità delle stesse alla conclusione dello studio (Nieto-Bona et al.; 2011).

Cell type	Eyes	Baseline		After 1 year	
		Width	Height	Width	Height
Basal cell (µm)	M ± SD	14.7 ± 1.9	14.4 ± 2.1	16.1 ± 2.4	14.7 ± 2.3
	range	9.6–18.6	10.4–18.6	13.0–17.4	11.7–17.7
Superficial cell (µm)	M ± SD	26.8 ± 4.2	30.1 ± 5.1	42.1 ± 8.2*	32.9 ± 4.1
	range	21.8–35.0	20.7–39.2	38.8–57.2	28.8–40.5

Tabella VI - Valori di larghezza ed altezza delle cellule epiteliali (tratto da: Nieto-Bona A. et al., *Long-term changes in corneal morphology induced by overnight orthokeratology*, Current Eye Research, 2011)

Un ulteriore studio condotto da Zhong e colleghi ha permesso di capire come l' epitelio si presenti dopo 5 anni di OK notturna. In questo studio, come in quello di Nieto-Bona e colleghi, è stata rinvenuta una significativa riduzione delle cellule basali dell' epitelio centrale dopo 5 anni (densità cellule baseline=  $4419.0 \pm 72.2$  cellule/mm<sup>2</sup>; densità cellule 5° anno=  $3242.0 \pm 77.1$  cellule/mm<sup>2</sup> - Zhong et al.; 2009). Questo ha spinto gli autori stessi ad ipotizzare che la riduzione dello spessore epiteliale sia proprio dovuto alla riduzione della densità cellulare basale (Zhong et al.; 2009).

L' analisi della morfologia e della distribuzione cellulare attraverso microscopia confocale ha evidenziato come sia le cellule basali sia quelle superficiali non abbiano subito modificazioni a distanza di 5 anni (Figura 13-14). A seguito di questi risultati, gli autori ipotizzano che le alterazioni nel lungo periodo a carico dell' epitelio corneale a seguito di un' applicazione di LaC geometria inversa per OK siano le stesse rilevate dopo 1 mese di trattamento, fatta

eccezione per la densità delle diverse cellule epiteliali, che si sono viste avere valori differenti se analizzate dopo il primo mese rispetto a quelle rilevate dopo diversi anni di trattamento (Zhong et al.; 2009).

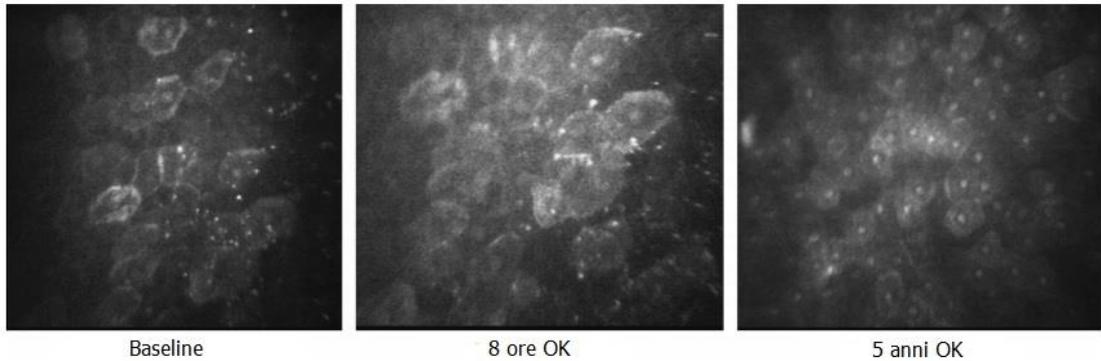


Figura 13 - Cellule superficiali osservate attraverso microscopia confocale (tratto e tradotto da: Zhong X. et al., *Differences between overnight and long-term wear of orthokeratology contact lenses in corneal contour, thickness, and cell density*, *Cornea*, 2009)

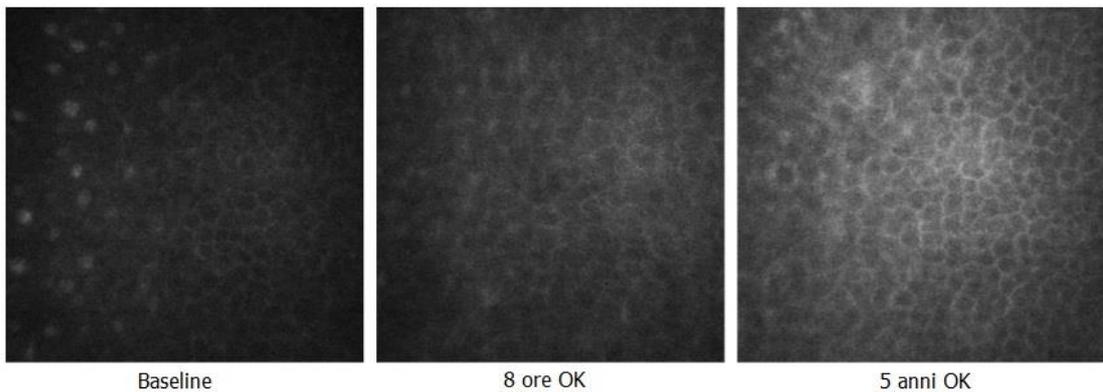


Figura 14 - Cellule basali osservate attraverso microscopia confocale (tratto e tradotto da: Zhong X. et al., *Differences between overnight and long-term wear of orthokeratology contact lenses in corneal contour, thickness, and cell density*, *Cornea*, 2009)

In conclusione, è interessante inoltre evidenziare come gli studi che analizzano le interazioni tra epitelio corneale e OK nel lungo periodo siano in numero minore rispetto quelli che analizzano le interazioni degli stessi nel breve periodo. Effettuando una rapida ricerca su PubMed<sup>14</sup> utilizzando come termini "orthokeratology long term epithelium" si ottengono infatti 3 risultati a

fronte dei 6 che si ottengono digitando "orthokeratology short term epithelium".

14: PubMed è un database bibliografico contenente informazioni sulla letteratura scientifica biomedica dal 1949 ad oggi

## **REGRESSIONE**

Come già citato più volte in precedenza, l' OK è in grado di compensare le principali ametropie oculari solo temporaneamente. Per questo motivo, nel corso degli anni si è cercato di quantificare la regressione dell' AV nel corso della giornata, il tempo necessario per tornare ai valori refrattivi e anatomici rilevati prima dell' applicazione e i vari fattori che influissero sui tempi di regressione.

Similmente a ciò che avviene per le modificazioni anatomico-refrattive, tutti gli autori sono concordi nell' affermare che i tempi di regressione sono soggettivi, in quanto tutte le cornee sono diverse tra loro.

Agli inizi, Wlodyga ed Harris ipotizzavano che le cornee che vengono modificate più rapidamente dall' OK sono quelle che hanno tempi di recupero dei valori originali più brevi (Wlodyga, Harris; 1993).

Più recentemente, Gardiner e colleghi hanno rilevato come i soggetti con maggiore miopia abbiano manifestato una maggiore regressione nel corso del tempo, mentre la regressione era minore nei soggetti con miopia minore (Gardiner et al.; 2005).

Tuttavia ciò che si è visto influire maggiormente sui tempi di recupero (dopo la rimozione delle LaC geometria inversa per OK) è il tempo di trattamento. Mountford riporta come in quei soggetti ai quali erano state applicate LaC geometria inversa per 1 ora, la regressione fosse del 50.9% all'ora, mentre nei soggetti che avevano indossato LaC geometria inversa per 2 o per 4 ore fosse rispettivamente 36.6 e 30.5% all' ora (Mountford et al.; 2004).

Dal punto di vista della refrazione soggettiva, Alharbi e Swarbrick hanno confermato la relazione tra tempi di recupero e tempi di trattamento: nel loro studio si evidenzia come la regressione nel corso della giornata fosse maggiore in quei soggetti che avevano intrapreso l' OK da poco tempo (regressione media nei soggetti dopo 1 giorno di OK =  $-0.54 \pm 0.45$  D). Aumentando il periodo di trattamento, la differenza tra la refrazione calcolata

dopo aver tolto le LaC e quella calcolata nel tardo pomeriggio tendeva a diminuire (regressione media dopo 10 giorni di OK < -0.25 D, regressione media dopo 90 giorni di OK =  $-0.08 \pm 0.20$  D - Alharbi, Swarbrick; 2003).

Si è visto inoltre che la regressione durante il corso della giornata non è lineare, ma tende ad essere maggiore nelle prime ore in seguito alla rimozione delle LaC, per poi rallentare nelle ore successive (Tabella VII) (Gardiner et al.; 2005). Ad oggi, le moderne LaC geometria inversa riescono a garantire ai soggetti un periodo di visione funzionale di 10-12 ore (Campbell; 2013).

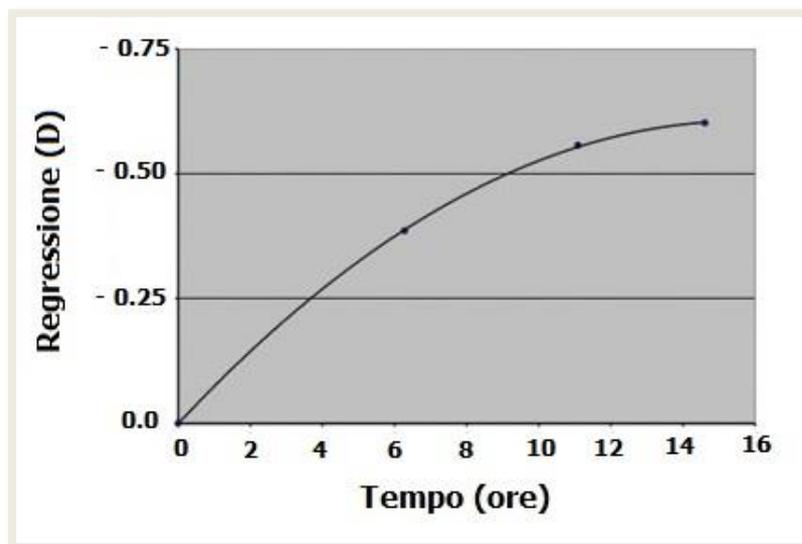


Tabella VII - Regressione media nel corso delle ore dopo la rimozione della lente (tratto e tradotto da: Gardiner H.K. et al., *Quantifying regression with orthokeratology*, *Contact Lens Spectrum*, 2005)

Per ovviare alla problematica della regressione nel corso della giornata, al valore di BC delle LaC geometria inversa calcolato viene aggiunto il fattore di Jessen che permette di ottenere un ulteriore appiattimento della cornea con conseguente sovracorrezione della miopia (pseudoipermetropia) che permetta a chi ne fa uso di avere la stessa qualità visiva alla mattina e alla sera (Swarbrick; 2006). Mountford consiglia una sovracorrezione di 0.50 D (Mountford; 2013).

Teoricamente, per mantenere i risultati ottenuti con l' OK i pazienti dovrebbero indossare le LaC tutte le notti; dal punto di vista clinico, si è visto

invece come in alcuni pazienti con lieve sovracorrezione che fanno OK da tempo sufficiente (3-4 settimane) le LaC possano essere indossate

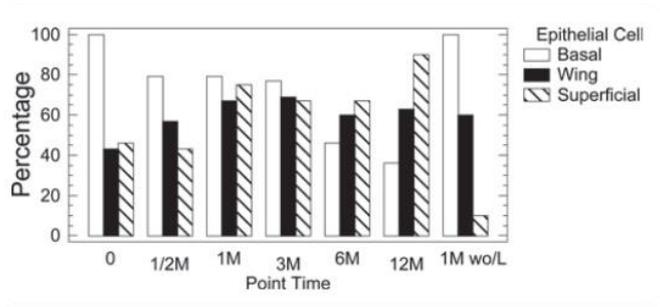


Tabella VIII - Densità delle cellule basali, alari e superficiali nel corso del tempo (tratto da: Nieto-Bona A. et al., *Long-term changes in corneal morphology induced by overnight orthokeratology*, *Current Eye Research*, 2011)

a notti alterne al fine di mantenere la qualità visiva raggiunta (Mountford et al.; 2004, Daniels; 2012). Mountford suggerisce come aumentando ulteriormente il periodo di trattamento le LaC possano essere indossate sempre meno senza perdere i risultati ottenuti (Mountford et al.; 2004). Tuttavia il calcolo delle notti necessarie per mantenere una visione funzionale dovrà essere determinata dal contattologo in base soprattutto all' elasticità corneale e alle richieste visive del paziente.

Una volta sospesa l' applicazione delle LaC geometria inversa, l' AV e il profilo corneale tenderanno a ritornare ai valori pre-applicativi: Swarbrick riporta che circa il 90% della regressione totale si ha dopo 72 ore dalla rimozione della LaC (Swarbrick et al.; 2006).

Dal punto di vista dell' anatomia dell' epitelio corneale, si è visto come anch' esso tenda a ritornare ai valori di baseline se viene interrotta l' OK. Lo studio istologico svolto da Matsubara e colleghi sulle cornee di alcuni conigli sulle quali erano state applicate LaC geometria inversa per compensare la miopia, ha rivelato come l' epitelio corneale, analizzato dopo 7 giorni dalla rimozione delle LaC, sia ritornato perfettamente ai valori pre-applicativi (Matsubara et al.; 2004). È interessante analizzare come il tempo richiesto all' epitelio per ritornare al profilo originale sia simile a quello di turn-over delle cellule epiteliali. Nieto-Bona e colleghi, attraverso l' analisi dell' epitelio di alcuni pazienti con microscopio confocale effettuata dopo 1 mese dalla sospensione delle LaC , hanno confermato il totale recupero dello spessore epiteliale

rispetto i valori di baseline in zona centrale e in media periferia. Inoltre hanno rinvenuto un ritorno ai valori originali anche per quanto concerne la densità e le dimensioni delle cellule basali, alari e superficiali (Tabella VIII-IX) mentre il plesso nervoso sottoepiteliale, che decorre all' interno dell' epitelio e che in modo simile a quest' ultimo subisce una riduzione dello spessore in zona centrale durante l' OK, è risultato rimanere assottigliato nonostante la sospensione delle LaC. Questo ha portato gli autori ad affermare come la maggior parte delle alterazioni a carico dell' epitelio siano reversibili (Nieto-Bona et al.; 2011).

Cell type	Eyes	Baseline		After 1 year		1 month after OK cessation	
		Width	Height	Width	Height	Width	Height
Basal cell ( $\mu\text{m}$ )	M $\pm$ SD	14.7 $\pm$ 1.9	14.4 $\pm$ 2.1	16.1 $\pm$ 2.4	14.7 $\pm$ 2.3	13.6 $\pm$ 2.7	13.1 $\pm$ 2.6
	range	9.6–18.6	10.4–18.6	13.0–17.4	11.7–17.7	10.1–15.6	7.9–18.9
Superficial cell ( $\mu\text{m}$ )	M $\pm$ SD	26.8 $\pm$ 4.2	30.1 $\pm$ 5.1	42.1 $\pm$ 8.2*	32.9 $\pm$ 4.1	27.0 $\pm$ 3.9	26.9 $\pm$ 3.7
	range	21.8–35.0	20.7–39.2	38.8–57.2	28.8–40.5	20.1–36.2	20.9–33.0

M, mean; SD, standard deviation. \*Denotes a significant difference ( $p < 0.01$ )

**Tabella IX - Dimensioni e altezza delle cellule basali (in  $\mu\text{m}$ ) durante e alla fine del trattamento ortokeratologico (tratto da: Nieto-Bona A. et al., *Long-term changes in corneal morphology induced by overnight orthokeratology*, *Current Eye Research*, 2011)**

## **COMPLICANZE EPITELIALI IN ORTOCHERATOLOGIA**

Nel capitolo 2 è stato descritto come l' OK sia una tipologia applicativa considerata sicura se svolta in modo adeguato dal professionista e supportata dalla collaborazione del paziente. Ciò nonostante, non è raro riscontrare nella pratica quotidiana complicanze dovute all' uso delle lenti per OK notturna più o meno gravi che possono costringere il contattologo a sostituire le LaC in uso oppure, nei casi più gravi, sospendere temporaneamente l' applicazione delle lenti fino alla *restitutio ad integrum* dei distretti oculari coinvolti.

L' American Academy of Ophthalmology ha analizzato come la totalità delle complicanze derivanti da OK notturna siano state rilevate in alcuni *case reports* a fronte di una popolazione di portatori di LaC per OK non definita, rendendo impossibile determinare l' incidenza e la prevalenza delle complicanze causate da OK (Van Meter et al.; 2008).

Come ci riporta Efron, la più classica complicanza evidenziata nei portatori di lenti RGP (tradizionali e geometria inversa) è lo staining puntato (Efron; 2004). Questa condizione è visibile durante l' esame dell' occhio del paziente in lampada a fessura con i filtri adeguati (blu cobalto e giallo) a seguito di applicazione topica di fluoresceina sodica e si presenta come una punteggiatura verde della superficie anteriore della cornea (Figura 15) . La punteggiatura fluorescente è dovuta alla fluoresceina che si insinua negli spazi cellulari generati da cellule epiteliali morte o in sofferenza. È quindi un segno di debolezza o rottura dell' epitelio.

Dal punto di vista del paziente, i sintomi sono molto variabili: la visione non viene solitamente compromessa, ad eccezione dei casi di staining di grado 4 o superiore (CCLRU Grading Scales) (Efron; 2004). A differenza delle erosioni corneali le quali causano dolore, lacrimazione spontanea, sensazione di corpo estraneo (Roth; 2003), lo staining corneale può essere totalmente asintomatico ed è influenzato inoltre dalla sensibilità dell' individuo (Efron; 2004). Lo staining tende a risolversi nel giro di poche ore nei casi lievi,

mentre staining più gravi (Grade 4-5 CCLRU Grading Scales) necessitano di 4-5 giorni per risolversi (Efron; 1996). Le cause di questa punteggiatura possono essere diverse: azione meccanica della LaC in uso, ipossia o anossia corneale, depositi presenti sulla superficie posteriore della LaC. Tipica dell' OK è lo staining causato dalla non corretta rimozione di una LaC aderente alla cornea. Nel 50% delle applicazioni OK (Jagodic; 2013) al risveglio la LaC tende ad aderire alla cornea, dal momento che durante la notte la LaC subisce la forza della palpebra superiore e non vi è il fenomeno dell' ammiccamento che, nelle applicazioni di LaC RGP diurne, garantisce un minimo movimento della lente. Per poter rimuovere correttamente la lente sarà necessario che il paziente eserciti una lieve pressione sul bordo inferiore della lente con la palpebra (facendo forza con il dito indice) in modo da favorire il flusso lacrimale al di sotto della LaC fino a quando la lente non apparirà muoversi sulla cornea. Qualora si cerchi di rimuovere una LaC ancora aderente la cornea, si otterrà un' abrasione corneale diffusa (Figura 16). Per quanto concerne l' incidenza degli staining in OK, Jagodic riporta come il 40% dei pazienti dopo la prima notte di trattamento manifestino staining lieve, mentre dopo 6 mesi viene evidenziato nel 25% dei pazienti. Degli staining analizzati, circa il 75% si localizzano nella zona centrale della cornea (Jagodic; 2013). Il motivo principale per cui si cerchi di evitare lo staining va ricercato nel fatto che l' epitelio corneale garantisca la sua funzione di difesa dai patogeni solo quando è perfettamente integro. Infatti, lo staining può dare accesso ad infezioni microbiche (Jagodic; 2013).

Le infezioni microbiche a carico della cornea (MK) sono considerate un' emergenza oculare e le più gravi complicanze a carico dei soggetti che fanno uso di LaC (Mountford et al.; 2004).

I dati riportati da Swarbrick sottolineano come le MK siano principalmente causate da tre microorganismi: *Pseudomonas aeruginosa* (48%), *Acanthamoeba* (36%) e *Staphylococcus aureus* (8%) (Swarbrick; 2013).

In questo elaborato verranno analizzate solamente le cheratiti dovute ai primi due microrganismi.

La *P. aeruginosa* è un batterio mobile ubiquitario dalla forma bastoncellare, Gram-negativo (Poli; 1988).

In caso l'epitelio sia danneggiato, questo batterio si infiltra in profondità dove da' luogo ad un piccolo infiltrato che si estende in tempi molto rapidi (24-48 ore) a tutta la cornea. La rapida diffusione dell' infiltrato è dovuta alla proteasi della *P. aeruginosa* che è in grado di distruggere molto velocemente tutta la cornea (Midena; 2006). I sintomi che il paziente riporta sono sensazione di corpo estraneo che progredisce in fotofobia, visione annebbiata, dolore intenso (Kanski; 2004). I segni evidenziano iperemia congiuntivale e limbare, difetto epiteliale associato ad un infiltrato attorno al margine e alla base, allargamento dell' infiltrato associato ad edema stromale, ulcerazione progressiva che può portare perforazione corneale e successiva endoftalmite batterica (Figura 17) (Kanski; 2004). La terapia farmacologica si avvale di Polimixina B per via generale o locale, Bacitracina, Colimicina (Midena; 2006). Ancor più grave è la cheratite da *Acanthamoeba*, un protozoo ubiquitario che vive nell' acqua dolce e che può venire in contatto con gli uomini attraverso gli acquedotti, nelle piscine, nei laghi (Mountford et al.; 2004, Maghoub; 2010). La maggior incidenza di MK da *Acanthamoeba* viene riscontrata nei portatori di lenti a contatto morbide (Hay et al.; 1993).

Dal punto di vista clinico, i pazienti manifestano fotofobia, dolore, lacrimazione. Questi sintomi sono spesso sproporzionati ai segni clinici (Mountford et al.; 2004).

Inizialmente si manifesta come una cheratite dendritica a cui segue un' invasione stromale (Hay et al; 1993) accompagnata da ptosi della palpebra superiore ed iperemia congiuntivale (Maghoub; 2010).

La cheratite evolve poi in infiltrati stromali profondi e nel caratteristico infiltrato anulare (Figura 18) (Mountford et al; 2004, Maghoub; 2010). Il

trattamento farmacologico è utile solo se la cheratite viene diagnosticata precocemente e si avvale di propamidina isetionato e neomicina (Hay et al.; 1993). Se invece la patologia non viene rilevata tempestivamente, i trattamenti farmacologici risultano poco utili vista la grande resistenza che questo protozoo possiede agli agenti chimici, ed i pazienti vanno incontro a trapianto di cornea, dal momento che la cornea si presenta diffusamente opacata (Hay et al.; 1993).

Viste le difficoltà nella diagnosi di questa patologia e la resistenza del patogeno, grande importanza riveste la prevenzione. È importante sottolineare al paziente di sostituire i contenitori delle LaC regolarmente, utilizzare i prodotti per la manutenzione consigliati dal professionista, effettuare regolarmente tutti i trattamenti atti ad abbattere la carica microbica ed evitare la formazione di depositi, non pulire le lenti e il contenitore con l'acqua corrente (Mountford et al.; 2004).

Con l'introduzione e successivamente la diffusione su ampia scala dell'OK notturna, si è reso ancor più necessario far rispettare ai pazienti i procedimenti per una corretta manutenzione delle LaC, in quanto l'applicazione notturna delle lenti aumenta il rischio di infezione microbica a carico della cornea (Mountford et al.; 2004). Choo e colleghi hanno evidenziato come le LaC geometria inversa per OK, per la loro particolare geometria, mantengano un maggior numero di batteri a contatto con la cornea rispetto le RGP tradizionali, aumentando potenziali infezioni nel momento in cui l'epitelio non sia perfettamente integro (Choo et al.; 2009).

Bullimore e colleghi hanno analizzato numerose applicazioni di OK notturna svolte da vari professionisti sui loro pazienti a partire dal 2005: i risultati ottenuti rivelano che la media d'incidenza di MK in OK notturna è di 7.7 su 10000 pazienti/anno, portando gli autori stessi ad affermare che il rischio di MK in OK sia maggiore rispetto l'applicazione di LaC RGP diurne, ma simile alle applicazioni di LaC notturne (morbide o RGP) (Bullimore et al.; 2013).

Uno studio condotto da Watt e colleghi sull' incidenza di MK in OK in Australia, ha evidenziato nel periodo 1999-2007 9 casi di presunta MK, sottolineando come 7 di questi fossero pazienti con scarsa compliance (Watt et al.; 2007).

Swarbrick ha successivamente analizzato i 25 nuovi casi di MK riportati in letteratura dal 2007 ad oggi: si è visto come il 72% di questi siano stati diagnosticati in Asia orientale, dove l' OK è molto diffusa e i fattori di rischio (acqua contaminata, uso LaC in piscina) sono maggiori (Swarbrick; 2013). È stata riscontrata inoltre una maggiore incidenza nei bambini rispetto gli adulti, in accordo con altri autori (Bullimore et al.; 2013).

Fortunatamente, i casi riportati in letteratura dopo il 2007 di MK in OK sembrano essere diminuiti, anche se non è ancora chiaro se si sia riusciti realmente a diminuirne l' incidenza oppure se molti altri casi non siano stati semplicemente riportati (Swarbrick; 2013).

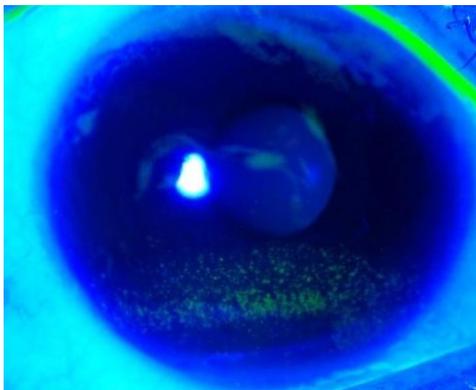


Figura 15 - Staining corneale(tratto da: [www.snec.com.sg](http://www.snec.com.sg))

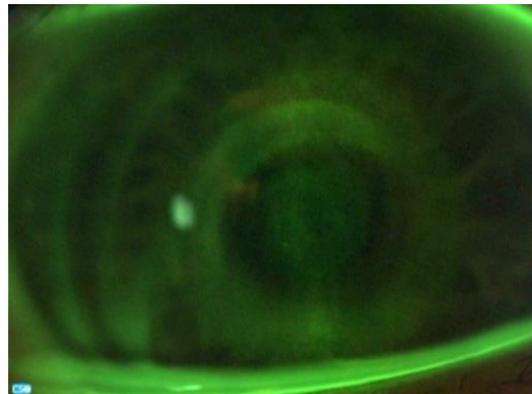


Figura 16 - Staining causato da errata rimozione di una LaC geometria inversa aderente (per gentile concessione di M. Chinellato)

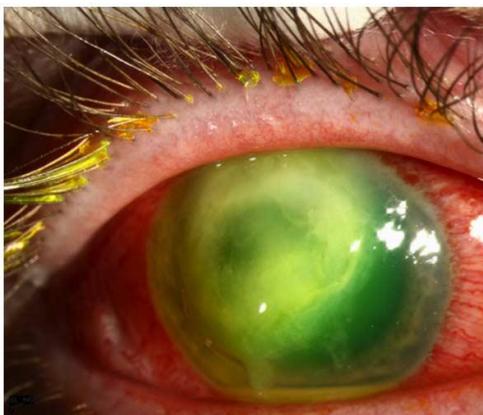


Figura 17 - Cheratite da *Pseudomonas Aeruginosa*(tratto da: [webeye.ophth.uiowa.edu](http://webeye.ophth.uiowa.edu))



Figura 18 - Cheratite da *Acanthamoeba* (tratto e modificato da: [www.ijmm.org](http://www.ijmm.org) )

## **CONCLUSIONI**

- La cornea è una struttura pluristratificata e il suo epitelio è a sua volta composto da tre strati e ha principalmente funzioni di barriera, trasportatore ionico, ottiche e di legame con il film lacrimale favorendo la persistenza dello stesso sulla superficie corneale stessa.
- L' ortocheratologia modifica il profilo della cornea appiattendolo la zona centrale ed aumentando la curvatura periferica nelle cornee in cui si vuole compensare la miopia, e aumentando la curvatura centrale e diminuendo la curvatura periferica quando si compensa l' ipermetropia.
- Il rimodellamento corneale è dovuto ad un insieme di forze di compressione e tensione e dal particolare profilo delle LaC geometria inversa.
- L' epitelio corneale è la struttura maggiormente coinvolta nel trattamento ortocheratologico.
- Durante i primi periodi di trattamento, l' epitelio si assottiglia centralmente e si ispessisce in periferia. Le cellule subiscono inizialmente una deformazione con conseguente perdita di liquidi intracellulari.
- Dopo diversi mesi di trattamento, l' epitelio corneale appare simile a quello analizzato dopo 30 giorni di OK. Oltre alla persistente deformazione cellulare, si ipotizza che avvenga una redistribuzione cellulare.
- La fisiologia corneale non appare alterata all' inizio del trattamento e dopo anni di OK.
- L' OK notturna garantisce 10-12 ore di visione funzionale a chi ne fa uso.
- L' OK è totalmente reversibile, in quanto dopo pochi giorni dalla rimozione della LaC refrazione ed anatomia epiteliale ritornano ai valori di baseline.
- Fattori di rischio e scarsa collaborazione del paziente possono causare gravi complicanze a carico dell' epitelio e della cornea.
- I casi di complicanze associate a OK si sono ridotte nel corso degli anni, e la maggior parte di queste vengono rilevate in quelle paesi in cui l' OK è molto

diffusa, i fattori di rischio sono molti e la prevenzione non viene svolta in modo adeguato.

## BIBLIOGRAFIA

Alharbi A., Swarbrick H.A., *The effects of overnight orthokeratology lens wear on corneal thickness, Investigative Ophthalmology and Visual Science*, June 2003; 44(6): 2518-2523

Alharbi A., La Hood D., Swarbrick H.A., *Overnight orthokeratology lens wear can inhibit the central stromal edema response, Investigative Ophthalmology and Visual Science*, July 2005; 46(7): 2334-2340

Beerten R., *Compliance in ortho-k: the dutch experience*. Atti del convegno EurOk, Bruxelles, 28-30 June 2013

Bonanno J., Polse K., *Measurement of in vivo human corneal pH: Open and closed eyes. Investigative Ophthalmology and Visual Science*, March 1987; 28: 522-530.

Bullimore M.A., Sinnott L.T., Jones-Jordan L.A., *The risk of microbial keratitis with overnight corneal reshaping lenses, Optometry and Vision Science*, Sept. 2013; 90(9): 937-944

Calossi A., Romano M.R., Romano F., Ferraioli G., *Overnight orthokeratology flattening the cornea without direct compression of the center, ARVO abstract, Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2006; 47(5): E-abstract 100

Campbell E.J., *Orthokeratology: an update, Optometry & Visual Performance*, 2013; 1(1): 11-18

Cheah P.S. et al.; *Histomorphometric profile of the corneal response to short-term reverse-geometry orthokeratology lens wear in primate corneas. A pilot study, Cornea*, May 2008; 27(4): 461-470

Cho P., Cheung S.W., *Retardation of myopia in orthokeratology (ROMIO) study: a 2-years randomized clinical trial, Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Oct. 2012; 53(11): 7077-7085

Choo J.D., Caroline P.J., Harlin D.D., Papas E.B., Holden B.A., *Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: a pilot study, Contact Lens & Anterior Eye*, 2008; 31: 29-37

Choo J.D., Holden B.A., Papas E.B., Willcox M.D.P., *Adhesion of Pseudomonas aeruginosa to orthokeratology and alignment lenses*, *Optometry and Vision Science*, Feb. 2009; 86(2): 93-97

Cornea and Contact Lens Research Unit. CCLRU Grading Scales. Sydney, Australia: School of Optometry, University of New South Wales, 1996

Daniels K., *Consider ortho-k for myopia control*, *Review of Optometry*, 15 July 2012. Articolo reperibile su <http://www.revoptom.com/content/c/35630/>

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*, Sept. 2013; 120(9): 1778-1785

Efron N., *Contact lens-induced corneal staining*, *Optician*, 5 July 1996, 5558(212)

Efron N., *Contact lens complications. Second edition*, Butterworth-Heinemann, 2004, 109-112

Feng Y., Simpson T.L., *Corneal, limbal, and conjunctival epithelial thickness from optical coherence tomography*, *Optometry and Vision Science*, Sept. 2008; 85(89): 880-883

Gardiner H.K., Leong M.A., Gundel R.E., *Quantifying regression with orthokeratology*, *Contact Lens Spectrum*, Oct. 2005. Articolo reperibile su <http://www.clspectrum.com/articleviewer.aspx?articleID=12892>

Guerrero Cauchi C., *Orthok contracts*. Atti del convegno EurOk, Bruxelles, 28-30 June 2013

Hay J., Seal D.V., Kirkness C.M., *Acanthamoeba keratitis*, *Journal of Clinical Pathology*, Apr. 1993, 46(4): 382

Hayashi T.T., *Mechanics of contact lens motion*. Tesi del dottorato di ricerca, 1977, School of Optometry, UC Berkeley

Harvitt D.M., Bonanno J.A., *Re-evaluation of the oxygen diffusion model for predicting minimum contact lens Dk/t values needed to avoid corneal anoxia*, *Optometry and Visual Science*, Oct. 1999; 76(10): 712-719

Jacobson J., *Orthokeratology: the global perspective*. Atti del convegno Global Orthokeratology Symposium, Chicago, July 2005. Tratto da Swarbrick H.A.,

*Orthokeratology review and update, Clinical and Experimental Optometry*, May 2006; 89(3): 124-143

Jagodic N., *Orthokeratology: adverse effects*. Atti del convegno EurOk, Bruxelles, 28-30 June 2013

Jayakumar J., Swarbrick H.A., *The effect of age on short-term orthokeratology, Optometry and Vision Science*, June 2005; 82(6): 505-511

Kanski J.J., *Oftalmologia clinica*. Edizione italiana a cura di R. Brancato e C. Azzolini, Elsevier Limited, 2004, 102-103

Kang P., Swarbrick H.A., *Time course of the effects of orthokeratology on peripheral refraction and corneal topography, Ophthalmic and Physiological Optics*, May 2013; 33(3): 277-282

Kaufman P.L. et al., *Adler's physiology of the eye. Eleventh edition*, Elsevier, 2011, 88-96

Kerns R.L., *Research in orthokeratology. Part III: results and observations, Journal of the American Optometry Association*, 1976, 47: 1505-1515. Tratto da: Swarbrick H.A., *Orthokeratology review and update, Clinical and Experimental Optometry*, May 2006; 89(3): 124-143

Kikkawa Y., *Contact lens physiology. Mechanism of adherence and the influence of the contact lens on the corneal metabolism, Kalin Dayori Nihon Kontakuto Renzu Gakkai*, 1970; 12(1): 1-15

Li Y., Tan O., Brass R., Weiss J.L., Huang D., *Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes, Ophthalmology*, Dec. 2012; 119(12): 2425-2433

Lin M.C., Graham A.D., Fusaro R.E., Polse K.A., *Impact of rigid gas-permeable contact lens extended wear on corneal epithelial barrier function, Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Apr. 2002; 43(4): 1019-1024

Mahgoub A.M.A., *Acanthamoeba keratitis, Parasitologists United Journal*, 2010; 3(1-2): 9-18

Matsubara M. et al.; *Histologic and histochemical changes in rabbit cornea produced by an orthokeratology lens, Eye & Contact Lens*, Oct. 2004; 30(4): 198-204

Maurice D.M., *The structure and transparency of the cornea*, *The Journal of Physiology*, 30 Apr. 1957; 136(2): 263-286

Midena E., *Malattie dell'apparato visivo*, CEDAM, 2006, 2-3

Midena E., *Malattie dell'apparato visivo*, CEDAM, 2006, 71

Mika R., Morgan B., Cron M., Lotoczky J., Pole J., *Safety and efficacy of overnight orthokeratology in myopic children*, *Optometry*, May 2007; 78(5): 225-231

Moruzzi G., Rossi C.A., Rabbi A., *Principi di chimica biologica. Sesta edizione*, Libreria Universitaria L.Tinarelli, 1975, 414-446

Mountford J.A., *The analysis of the change in corneal shape and refractive error induced by accelerated orthokeratology*, *ICLC*, 1997; 24: 128-143. Tratto da: van der Worp E., Ruston D., *Orthokeratology: an update*, *Optometry in Practice*, 2006; 7: 47-60

Mountford J.A., Ruston D., Dave T., *Orthokeratology: principles and practice*, Butterworth-Heinemann, 2004, 1-5

Mountford J.A., Ruston D., Dave T., *Orthokeratology: principles and practice*, Butterworth-Heinemann, 2004, 60-64

Mountford J.A., Ruston D., Dave T., *Orthokeratology: principles and practice*, Butterworth-Heinemann, 2004, 190-192

Mountford J.A., Ruston D., Dave T., *Orthokeratology: principles and practice*, Butterworth-Heinemann, 2004: 6-9, 269-298

Mountford J.A., *Long-term retention of orthokeratology*. Atti del convegno EurOk, Bruxelles, 28-30 June 2013

*New layer of human eye, 'Dua's layer', discovered behind cornea*, *Huffington Post Live Science*. 12 June 2013. Estratto 13 June 2013

Nieto-Bona A., Gonzalez-Mesa A., Nieto-Bona M.P., Villa-Collar C., Lorente-Velazquez A., *Short-term of overnight orthokeratology on corneal cell morphology and corneal thickness*, *Cornea*, June 2011; 30(6): 646-654

Nieto-Bona A., Gonzalez-Mesa A., Nieto-Bona M.P., Villa-Collar C., Lorente-Velazquez A., *Long-term changes in corneal morphology induced by overnight orthokeratology*, *Current Eye Research*, Oct. 2011; 36(10): 895-904

Nolan J. *The first orthokeratology meeting*. *Contacto*. 1995; 38(4): 9-14. Ristampato in: Mountford J.A., Ruston D., Dave T., *Orthokeratology: principles and practice*. New York: Butterworth-Heinemann, 2004

Norman C.W., *Parameters of reverse geometry lens designs*, *Contact Lens Spectrum*, March 2002. Articolo reperibile su <http://www.clspectrum.com/articleviewer.aspx?articleID=12107>

Oyster C.W., *The human eye: structure and function*, Sinauer Associates Inc., 1999, 335-339

Pfister R.R., *The normal surface of corneal epithelium: a scanning electron microscopic study*, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 1973; 12: 654-658

Poli G., *Microbiologia e immunologia*, UTET, 1988, 263-264

Reinstein D.Z., Archer T.J., Gobbe M., Silverman R.H., Coleman D.J., *Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with very high frequency ultrasound*, *Journal of Refractive Surgery*, June 2008; 24(6): 571-581

Reinstein D.Z., Gobbe M., Archer T.J., Couch D., Bloom B., *Epithelial, stromal, and corneal pachymetry changes during orthokeratology*, *Optometry and Vision Science*, Aug. 2009; 86(8): E1006-E1014

Reinstein D.Z. et al., *Stromal thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound*, *Journal of Refractive Surgery*, Sept. 2009; 25(9): 776-786

Read S.A. et al., *The topography of the central and peripheral cornea*, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Apr. 2006; 47(4): 1404-1415

Rossetti A., Gheller P., *Manuale di optometria e contattologia. Seconda edizione*, Zanichelli, 2003, 36

Rossetti A., Gheller P., *Manuale di optometria e contattologia. Seconda edizione*, Zanichelli, 2003, 56-62

Roth H.W., *Contact lens complications*, Thieme, 2003, 62

Sampalmieri M., Bonini S., *Cornea*. Tratto da: Bucci M.G., *Oftalmologia*, Società Editrice Universo, 1993, 137

Santodomingo-Rubido J., Villa-Collar C., Gilmartin B., Gutiérrez-Ortega R., *Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain: refractive and biometric changes*, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 31 July 2012; 53(8): 5060-5065

Scuderi G., *La cornea*, Masson, 1998, 3-15

Scuderi G., *La cornea*, Masson, 1998, 36-38

Sicari J., *Orthokeratology: the US perspective*. Atti del convegno Global Orthokeratology Symposium, Chicago, July 2005. Tratto da Swarbrick H.A., *Orthokeratology review and update*, *Clinical and Experimental Optometry*, May 2006; 89(3): 124-143

Steele C., *Corneal wound healing: a review*, *Optometry Today*, Sept. 1999; 24: 28-32

Sridharan R., Swarbrick H.A., *Corneal response to short-term orthokeratology lens wear*, *Optometry and Vision Science*, March 2003; 80(3): 200-206

Swarbrick H.A., Wong G., O'Leary D.J., *Corneal response to orthokeratology*, *Optometry and Vision Science*, Nov. 1998; 75(11): 791-799

Swarbrick H.A., *Orthokeratology review and update*, *Clinical and Experimental Optometry*, May 2006; 89(3): 124-143

Swarbrick H.A., *Infection in overnight orthokeratology*. Atti del convegno EurOk, Bruxelles, 28-30 June 2013

Tao A. et al., *Topographic thickness of Bowman's layer determined by ultra-high resolution spectral domain-optical coherence tomography*, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 1 Jun. 2011; 52(6): 3901-3907

Tiffany J.M., *The normal tear film*, *Developments in Ophthalmology*, 2008; 41: 1-20

Van Meter W.S. et al., *Safety of overnight orthokeratology for myopia: a report by the American Academy of Ophthalmology*, *Ophthalmology*, Dec. 2008; 115(12): 2301-2313

van der Worp E., Ruston D., *Orthokeratology: an update*, *Optometry in Practice*, 2006; 7: 47-60

Watt K, Boneham G., Swarbrick H.A., *MK in OK: the Australian experience*. Atti del convegno Global Orthokeratology Symposium, Chicago, July 2005. Tratto da Swarbrick H.A., *Orthokeratology review and update, Clinical and Experimental Optometry*, May 2006; 89(3): 124-143

Watt K.G., Boneham G.C., Swarbrick H.A., *Microbial keratitis in orthokeratology: the australian experience, Clinical and Experimental Optometry*, May 2007; 90(3): 182-189

Wlodyga R.J., Harris D., *Accelerated orthokeratology techniques and procedures manual, National Eye Research Foundation, Chicago, 1993; 1-7*

Yeh T.N. et al., *Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal epithelial permeability and biomechanical properties, Investigative Ophthalmology and Visual Science*, June 2013; 54(6): 3902-3911

Xie P.Y., *Orthokeratology research in China*. Atti del convegno EurOk, Bruxelles, 28-30 June 2013

Zhong X. et al., *Difference between overnight and long-term wear of orthokeratology contact lenses in corneal contour, thickness, and cell density, Cornea*, Apr. 2009; 28(3): 271-279

## **RINGRAZIAMENTI**

Un sentito ringraziamento al Prof. Salvatore Pintus e al Dott. Mauro Frisani per avermi supportato nella ricerca della bibliografia scientifica.