

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

TESI DI LAUREA

Effetti dell’ortocheratologia sull’allungamento
assiale in soggetti con anisometropia

Relatore: Prof. Paolo Facchin

Laureando: Enrico Gozzi
Matricola: 1229169

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

<i>ABSTRACT</i>	1
<i>INTRODUZIONE</i>	3
<i>METODO</i>	5
<i>CAPITOLO 1: L'ANISOMETROPIA</i>	7
1.1 Classificazione	7
1.2 Prevalenza	8
1.3 Anisometropia miopica assiale.....	11
<i>CAPITOLO 2: TRATTAMENTO ORTOCHERATOLOGICO</i>	14
2.1 Cenni di ortocheratologia	14
2.3 Efficacia del trattamento bilaterale sull'anisometropia	18
2.3.1 Effetti sull'aniseiconia.....	25
2.4 Ortocheratologia monocolare	27
2.5 Effetti dell'ortocheratologia sul controllo dell'anisometropia	34
<i>DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</i>	37
<i>Bibliografia</i>	41

ABSTRACT

Introduzione: verificare l'efficacia dell'ortocheratologia nel trattamento di soggetti con anisometropia miopica e miopia unilaterale.

Metodo: è stata effettuata una ricerca della letteratura scientifica sul portale PubMed, concentrandosi su ricerche più recenti, dal 2018 in poi. Dopo una breve introduzione generale sugli aspetti generali dell'anisometropia e dell'ortocheratologia, sono stati analizzati e discussi gli studi selezionati.

Risultati: per quanto riguarda l'anisometropia bilaterale, sono stati inclusi nella review tre studi di coorte e un case report, che hanno dato quasi tutti risultati concordanti, ad eccezione di uno studio che ha confermato l'efficacia del trattamento sul controllo della crescita assiale, ma non altrettanto sulla riduzione dell'anisometropia. Per quanto riguarda l'ortocheratologia monoculare, sono stati presi in esame altri quattro studi che hanno confermato tutti l'efficacia del trattamento nel ridurre la progressione miopica nell'occhio trattato. Per supportare questi risultati è stata anche analizzata una meta-analisi riportante anche dati di ulteriori studi.

Discussione: questo elaborato di tesi ha dimostrato che l'ortocheratologia può rallentare la progressione miopica e ridurre i valori di anisometropia, e che questa sembra essere più efficace negli occhi con un maggior grado di miopia. Per quanto riguarda l'ortocheratologia monoculare, anche questa si è rivelata essere efficace nel trattare la miopia unilaterale; anche se, sembra non essere in grado di prevenire lo sviluppo di miopia anche nel controlaterale emmetrope.

INTRODUZIONE

La miopia è diventata uno dei difetti visivi più comuni in tutto il mondo. La prevalenza della miopia varia dal 20 al 50 % in Europa e negli Stati Uniti ed è fino al 70% o addirittura superiore all'80% per i giovani adulti in alcune zone dell'Asia orientale (1).

Oltre alle ovvie considerazioni riguardanti le performance visive, va sottolineato che la miopia elevata è un fattore di rischio per malattie oculari quali cataratta, glaucoma, retinopatia miopica e distacco retinico (1). Pertanto, se questa condizione è presente in un soggetto è molto importante cercare di rallentarne la progressione.

A questo scopo sono stati studiati e sviluppati diversi metodi d'azione. Uno di questi è l'intervento chirurgico, come il cross-linking del collagene sclerale e il buckling sclerale; un altro è il trattamento farmacologico a base di atropina a basso dosaggio ad uso topico; e infine, il metodo attualmente più usato sono gli interventi di natura ottica. Questi ultimi si basano sull'uso di lenti oftalmiche, monofocali, bifocali o progressive, ma anche lenti a contatto (2). Esistono anche trattamenti che si basano sulla combinazione di entrambi i metodi, farmacologico e ottico; tuttavia, in questo elaborato non tratteremo quest'ultimo approccio ibrido.

Alla luce di quanto detto prima, l'ortocheratologia, un trattamento ottico per la correzione della miopia, ha mostrato una elevata efficacia anche nel rallentamento della progressione miopica (3). Questo tipo di lenti a contatto, infatti, sono caratterizzate da un design tale per cui appoggiandosi sulla cornea sono in grado di modificarne la forma in maniera controllata. Ciò è possibile grazie alla pressione esercitata sulla superficie corneale dal deposito di lacrime che si viene a creare tra la lente e la cornea, la lente è progettata in modo tale da

lasciare una sorta di impronta sulla superficie corneale, modellandola e tutto questo ha effetto anche sul difetto refrattivo. L'allungamento della lunghezza assiale è il fattore più importante nella progressione della miopia; diversi studi hanno riferito che l'allungamento assiale in soggetti che indossavano lenti ortocheratologiche era generalmente più lento rispetto a quello dei soggetti che indossavano lenti oftalmiche monofocali (3).

Questo elaborato, pertanto, si pone come una “review” della letteratura scientifica per andare ad analizzare, verificare e approfondire l'influenza del trattamento ortocheratologico, tralasciando quanto già ampiamente trattato in letteratura, in casi particolari come quello dell'anisometropia e andando ad indagare anche applicazioni non usuali, come quella monolaterale.

METODO

La selezione degli articoli per questo lavoro di tesi si è basata su una ricerca all'interno del portale PubMed, effettuata durante i mesi di marzo e aprile 2023. Per la ricerca sono state utilizzate varie combinazioni di parole chiave: "orthokeratology and axial length" e "anisometropia and orthokeratology".

Per quanto riguarda la ricerca con i primi termini chiave sopra riportati, gli articoli presenti erano 224; tuttavia, sono stati presi in esame solo gli articoli che vanno dal 2018 ad oggi.

Invece, la ricerca effettuata con i termini "anisometropia and orthokeratology" ha fornito la maggior parte degli articoli che sono stati utilizzati per questo elaborato, poiché gli studi sugli effetti dell'ortocheratologia sul controllo dell'anisometropia sono molto recenti e hanno fornito diversi spunti. Ciò si nota dal fatto che ricercando queste parole, il portale fornisce solo 23 articoli, tra cui due meta-analisi; il primo articolo è stato infatti pubblicato nel 2005, tuttavia è solo dal 2016 che hanno iniziato ad essere pubblicati articoli con una certa continuità, come riportato nel grafico sottostante:

Search query: orthokeratology and anisometropia

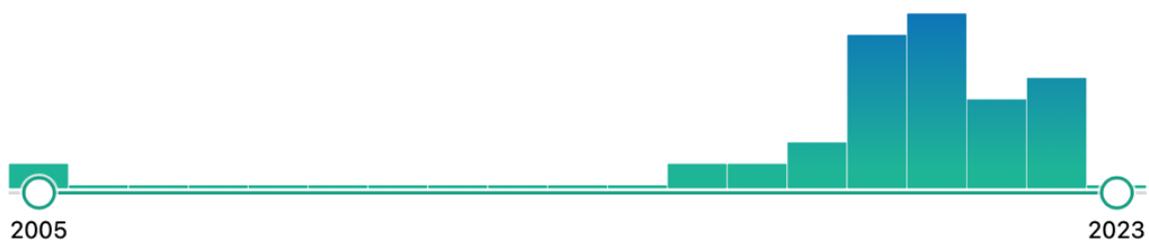


Figura 1. Risultati di PubMed per anno

Inoltre, sfogliando questi articoli si è osservato che oltre a trattare dell'ortocheratologia bilaterale per il controllo dell'anisometropia miopica, diversi articoli si focalizzavano in particolare sull'ortocheratologia monoculare sempre per lo stesso scopo; è per questo che nell'elaborato sarà presente anche un capitolo a parte su tale argomento.

CAPITOLO 1: L'ANISOMETROPIA

L'anisometropia è una condizione di asimmetria refrattiva interoculare e di solito viene indicata solo come una differenza refrattiva clinicamente significativa tra l'occhio destro e quello sinistro (4). È una condizione opposta rispetto a quella più frequente dell'isometropia, nella quale la refrazione è simile per entrambi gli occhi (5). Secondo studi condotti in diverse regioni, l'incidenza di questa anomalia refrattiva varia dal 3,79% al 21,8% (4).

Una differenza di 1 diottria o più nell'equivalente sferico (SE) è di solito riportata per definire questa condizione. La sua rilevanza clinica deriva dal fatto che in una minoranza di individui, questa disparità di rifrazione, ovvero l'anisometropia, non viene diagnosticata e porta ad una condizione di ambliopia configurando, in assenza di altre anomalie, l'ambliopia anisometrica (24-37% di tutte le forme di ambliopia) (4).

1.1 Classificazione

Esistono diversi tipi di anisometropia e può essere quindi classificata in diversi modi.

Uno di questi è la suddivisione in (4):

- Anisometropia semplice ipermetropica o miopica: ovvero quando un occhio è emmetrope e l'altro ipermetrope o miope;
- Anisometropia composta ipermetropica o miopica: cioè quando entrambi gli occhi sono ipermetropi o miopi, ma con poteri diversi;
- Anisometropia astigmatica semplice: quando si ha un occhio emmetrope e uno astigmatico;

- Anisometropia astigmatica composta: quando entrambi gli occhi sono astigmatici ma con poteri differenti;
- Anisometropia mista: ovvero, quando siamo in presenza di un occhio miope e uno ipermetrope.

Per questo elaborato prenderemo in considerazione principalmente l'anisometropia semplice miopica, detta anche "anisomiopia", e l'anisometropia composta miopica.

Utile per questa trattazione, inoltre, è la classificazione dell'anisometropia secondo i contributi delle componenti oculari, ovvero la suddivisione in (4):

- Anisometropia assiale: causata da una differenza nella lunghezza assiale dei due bulbi oculari.
- Anisometropia refrattiva: causata da una differenza nei due bulbi oculari dovuta ad anomalie del cristallino o della cornea.

Come vedremo in seguito, esaminando vari soggetti anisotropi in diversi studi, si è potuto stabilire come la maggior parte di essi presenti una differenza nella lunghezza assiale.

1.2 Prevalenza

L'anisometropia è una condizione che si può presentare in individui di tutte le età, che insorge prevalentemente in età infantile e adolescenziale. Tuttavia, gli studi sulla prevalenza dell'anisometropia si concentrano sugli adulti e i bambini, mentre le ricerche sull'adolescenza sono meno numerose (6).

Uno studio portoghese, condotto da *Nunes et al.* (6), ha provato stimare la prevalenza dell'anisometropia nei bambini e negli adolescenti portoghesi in

varie fasi dell'istruzione. Questo studio ha coinvolto 749 bambini e adolescenti (dai 3 ai 16 anni) ed è stato suddiviso in base al ciclo di studi dei soggetti in esame. Gli studenti al 1° ciclo di studi andavano dai 6 ai 10 anni, mentre il 2° ciclo comprendeva i bambini dai 10 ai 12 anni e infine del 3° ciclo di studi fanno parte i ragazzi dai 12 ai 15 anni. Il campione, inoltre, era caratterizzato in base al genere, all'area di residenza e al fatto che indossassero o meno gli occhiali. Le caratteristiche del campione di popolazione sono state riassunte nella seguente tabella (tab 1.1.2):

Tab. 1.1.2 *Caratteristiche demografiche dei partecipanti allo studio*

Fattore		Dimensione campione (%)	Indossare gli occhiali		
			Si (n)	No (n)	Mancante
Genere	Uomo	399 (53,3%)	80	318	1
	Donna	350 (46,7%)	95	254	1
Area di Residenza	Rurale	320 (42,7%)	69	249	2
	Urbano	423 (56,5%)	104	319	0
	Mancante	6 (0,8%)	-	-	-
Ciclo di studi	Scuola dell'infanzia	103 (13,8%)	3	100	0
	1° ciclo	231 (30,8%)	36	195	0
	2° ciclo	181 (24,2%)	44	136	1
	3° ciclo	234 (31,2%)	92	141	1

L'anisometropia è stata identificata in 46 partecipanti (6,1% della popolazione studiata) e di questi 8 casi non utilizzavano alcun tipo di correzione ottica.

Per quanto riguarda l'errore refrattivo 37 soggetti sono stati trovati con anisomiopia, che si dimostra quindi il tipo di anisometropia più frequente.

Inoltre, è stato rilevato che il tasso di anisometropia varia con il ciclo di studi, mostrando un aumento con l'avanzare del livello d'istruzione, che va dal 2,9% nell'istruzione prescolare al 9,4% al 3° ciclo di studi. Mentre non sono state riscontrate differenze rilevanti nella distribuzione dell'anisometropia né tra i generi né tra le aree di residenza.

Si è ritenuto considerare pertinente anche lo studio di *Deng e Jane* (7), che hanno svolto un'indagine sull'anisometropia nei bambini con età compresa tra 6 mesi e 15 anni. I dati per questa indagine provenivano tutti da un precedente studio, iniziato nel 1975 presso l'MIT di Boston e proseguito fino al 2006 presso il New England College of Optometry, concepito inizialmente come una serie di studi a breve termine sullo sviluppo visivo dei bambini, ma poi ristrutturati in una serie di studi sui fattori di rischio per lo sviluppo di miopia in età scolare; questo ha fatto sì che i soggetti di questi studi dovessero essere monitorati nel tempo.

L'indagine di *Deng e Jane* ha quindi utilizzato i dati di refrazione di quei bambini che sono stati monitorati a 6 mesi, 5 anni e nel periodo tra 12 e 15 anni, per analizzare come l'anisometropia (intesa come una differenza di almeno 1,00D tra i due occhi) possa insorgere durante l'infanzia e come possa poi cambiare in un ampio intervallo di tempo.

A 6 mesi erano presenti dati sulla rifrazione di 1120 bambini; a 5 anni erano presenti dati di 395 bambini; e nel periodo 12-15 anni erano stati presi dati su 312 ragazzi.

Dai dati raccolti si è notata una evidente tendenza alla miopia e che la prevalenza dell'anisometropia era bassa sia a 6 mesi che a 15 anni (1-2%), mentre era decisamente aumentata a 15 anni (6%).

In questo studio, come in quello di *Nunes et al.*, la prevalenza dell'anisometropia è aumentata dall'età prescolare fino ai 15 anni; quindi, da questo punto di vista i risultati dei due studi sono coerenti.

1.3 Anisometropia miopica assiale

L'anisometropia miopica è una condizione in cui il grado di miopia è diverso tra i due occhi di una persona. Come detto in precedenza, poiché non è raro che un soggetto presenti uno stato refrattivo diverso nei due occhi, solitamente si definisce "anisomiopia" solo quando la differenza è superiore ad 1,00D. Inoltre, abbiamo visto essere una condizione comunemente riscontrata nei bambini in età scolare e che progredisce con l'età.

L'anisometropia si complica se la progressione miopica di un occhio è più rapida dell'altro e l'aumento dell'anisometropia miopica può causare affaticamento visivo, diplopia e ambliopia nell'occhio più miope (8).

I cambiamenti biometrici nella miopia sono stati ampiamente studiati e i principali cambiamenti includono l'allungamento assiale e la redistribuzione dello spessore "regionale" della retina.

Alcune di queste evidenze sono deducibili dallo studio di *Zipei et al.* (8), che ha cercato di analizzare i cambiamenti della lunghezza assiale e dello spessore retinico in persone con una differenza interoculare di miopia di almeno 2,00 D per comprendere i principali cambiamenti biometrici che contribuiscono allo sviluppo della miopia nell'anisometropia.

Lo studio è stato effettuato su 87 soggetti, con un'età media di 25 anni, divisi in due gruppi: anisometropi e non anisometropi. Del primo gruppo facevano parte i soggetti con una differenza di miopia nei due occhi di almeno 2,00 D, mentre nel secondo gruppo erano presenti tutti quei soggetti che presentavano una differenza inferiore a 1,00 D. La media degli sfero equivalenti indicava comunque miopia in entrambi gli occhi. Il gruppo dei non anisometropi è stato poi a sua volta diviso in due sottogruppi, a seconda che avessero un equivalente sferico superiore o inferiore a 1,00 D.

La suddivisione e i dati medi raccolti sono stati riportati nella tabella sottostante (tab 1.1.3):

Tab. 1.1.3 *Confronto della biometria oculare tra diversi gruppi*

	Anisometropia		P
	High Myopia (n=38)	Fellow eyes (n = 38)	
Spherical equivalent (D)	-13.67±3.20 (-20.00 to -7.75)	-2.83±2.01 (-6.00 to 0.50)	<0.001
Axial length (mm)	28.99±1.53 (26.14-32.82)	24.72±1.07 (22.60-26.77)	<0.001
Foveal minimum (µm)	175.61±24.24 (126-237)	163.68±23.93 (130-251)	0.050
Average fovea (µm)	200.71±19.38 (154-240)	195.63±22.69 (159-273)	0.405
Inner ring macula (µm)			
Temporal	244.87±20.64 (164-270)	259.79±16.73 (198-294)	0.001
Superior	261.58±17.09 (219-293)	273.58±14.05 (250-300)	0.007
Nasal	255.29±18.52 (197-281)	274.47±15.99 (249-309)	<0.001
Inferior	256.05±16.77 (186-280)	275.68±17.14 (244-319)	<0.001
Average inner macula	254.45±13.39 (227-277)	270.88±13.27 (248-300)	<0.001
Outer ring macula (µm)			
Temporal	216.24±20.30 (175-262)	223.58±17.26 (163-281)	0.110
Superior	239.63±18.11 (205-288)	247.39±15.54 (221-300)	0.073
Nasal	246.58±14.81 (205-283)	262.82±11.43 (244-293)	<0.001
Inferior	218.45±19.44 (168-278)	234.11±14.25 (208-274)	0.001
Average outer macula	230.22±13.25 (201-267)	241.97±12.24 (222-287)	0.001
Nonanisometropia			
	High Myopia (n=18)	Emmetropia Tomoderate Myopia (n=31)	P
Spherical equivalent (D)	-13.17±2.68 (-18.00 to -9.00)	-3.28±1.64 (-4.75 to 0.63)	<0.001
Axial length (mm)	28.18±1.24 (26.12-30.56)	24.73±1.03 (22.47-26.26)	<0.001
Foveal minimum (µm)	190.56±31.26 (159-289)	165.23±16.93 (117-190)	0.001
Average fovea (µm)	208.11±20.55 (175-264)	195.03±15.70 (155-216)	0.016
Inner ring macula (µm)			
Temporal	241.06±24.04 (188-269)	256.58±13.88 (232-282)	0.019
Superior	264.72±17.79 (215-288)	267.26±17.49 (234-295)	0.629
Nasal	255.28±25.93 (201-309)	268.77±18.39 (235-306)	0.039
Inferior	254.67±17.10 (219-279)	270.10±15.79 (235-295)	0.004
Average inner macula	253.93±16.71 (214-285)	265.68±14.53 (243-292)	0.013
Outer ring macula (µm)			
Temporal	209.89±15.56 (168-236)	225.06±18.99 (197-273)	0.006
Superior	235.61±19.94 (180-265)	248.03±18.10 (220-295)	0.030
Nasal	252.61±20.37 (216-293)	256.58±19.69 (211-299)	0.510
Inferior	214.33±28.82 (119-257)	228.65±19.21 (211-299)	0.042
Average outer macula	228.11±15.07 (199-260)	239.58±17.54 (215-284)	0.025

D, Diopter; mean±SD, range inside the parenthesis.

Come si vede dalla tabella, in questo studio i soggetti anisometropi sono altamente miopi in un occhio, con una differenza interoculare media di circa 10,00 D; il fattore assiale dell'anisometropia è evidenziato anche dalla differenza della lunghezza antero posteriore misurata tra i due occhi. Nei soggetti anisometropi, infatti, l'occhio con miopia più elevata presenta una lunghezza assiale di circa 4 mm superiore a quella dell'occhio miope. Una differenza simile si riscontra anche nel gruppo comprendente soggetti con elevata miopia e soggetti emmetropi o con miopia moderata. L'evidenza di una tale differenza sulla lunghezza antero-posteriore tra occhio più miope e meno miope nei soggetti anisomiopi suggerisce una particolare importanza clinica di un approccio atto a minimizzare tale progressione asimmetrica.

È stato inoltre osservato che nei soggetti anisometropi, lo spessore foveale era simile in entrambi gli occhi, nonostante le evidenti differenze refrattive e di lunghezza assiale. Al contrario la regione circolare attorno alla fovea, ovvero la parafovea, e la macula in generale, presentavano una differenza di spessore di almeno 10 μm in ogni settore osservato (nasale, tempiale, superiore e inferiore). Questi risultati sono coerenti con quelli rilevati in studi precedenti (9,10), in cui è stato dimostrato che l'assottigliamento di questa regione è correlato allo sviluppo miopico. Sembra infatti che nelle fasi iniziali della miopia l'assottigliamento della retina si verifichi nelle zone più esterne della macula, ma poi con la progressione della miopia l'assottigliamento si estende fino alla regione parafoveale (9). Per quanto riguarda la fovea, invece, non sono state notate differenze rilevanti di spessore in nessuno di questi studi.

CAPITOLO 2: TRATTAMENTO ORTOCHERATOLOGICO

2.1 Cenni di ortocheratologia

Questa branca della contattologia è nata negli anni '50 quando i clinici hanno osservato dei cambiamenti nella curvatura corneale e nell'errore refrattivo in alcuni pazienti che indossavano lenti a contatto corneali rigide e piatte. Oggi, la moderna ortocheratologia utilizza design di lenti a geometria inversa, realizzati con materiali rigidi altamente permeabili all'ossigeno e indossati durante la notte per rimodellare la superficie corneale e fornire una correzione temporanea dell'errore di rifrazione (11).

Le lenti ortocheratologiche si compongono generalmente di quattro zone principali, a cui corrispondono quattro curvature: curva di base, curva inversa, curva di allineamento e curva periferica. La zona centrale deve avere un raggio di curvatura maggiore, quindi più piatto, rispetto al meridiano corneale più piatto, in modo direttamente proporzionale alla miopia da compensare.

Nonostante venga utilizzata principalmente per la compensazione della miopia, può essere impiegata per la correzione temporanea anche di ipermetropia e astigmatismo (12). Durante questi trattamenti, dunque, la cornea subisce cambiamenti a livello cellulare che sono clinicamente osservati come cambiamenti nello spessore e nella topografia. Si ritiene che i cambiamenti topografici corneali osservati nell'ortocheratologia moderna siano dovuti a forze idrauliche del film lacrimale post-lente, le quali causano stress tangenziale attraverso la superficie epiteliale corneale, con conseguenti cambiamenti nella forma e nello spessore corneale anteriore (13).

2.2 Efficacia del controllo miopico

Negli adulti, l'ortocheratologia è utile per la riduzione temporanea della miopia, specialmente per coloro che vorrebbero evitare l'uso di lenti oftalmiche o l'uso di lenti a contatto diurne o per coloro che presentano una scarsa tolleranza alle lenti a contatto morbide. Nei bambini, invece, è prevalentemente prescritta per la sua efficacia nel controllo della miopia (11).

In uno studio condotto da *Morgan et al.* (14) vennero raccolti 14 anni di dati, dal 2004 al 2017, provenienti da 45 paesi diversi. Questi dati sono stati raccolti mediante un questionario che una volta l'anno veniva distribuito, nei vari Paesi, ai portatori di lenti a contatto, attraverso le cliniche affiliate dell'International Contact Lens Prescribing Survey Consortium, che è una rete di accademici, rappresentanti del settore e clinici che hanno accettato di gestire l'indagine nel loro Paese. Da questi dati è stato creato un database di oltre 295.000 applicazioni di lenti a contatto. Complessivamente, le lenti ortocheratologiche rappresentavano all'inizio circa l'1,2% delle applicazioni, percentuale che è poi aumentata dell'1,3% nel 2017, ma i numeri sono in costante aumento. Il target principalmente interessato riguarda una popolazione giovane e miope con un'età media di 25 anni (± 13 anni), rispetto alle altre tipologie di lenti a contatto e anomalie refrattive (40 ± 15 anni) (14).

Il progressivo aumento dell'utilizzo di lenti per ortocheratologia in una fascia di età molto giovane sembrerebbe indicare una sempre maggiore attenzione a questo metodo per contrastare la progressione miopica.

L'effetto delle lenti ortocheratologiche, nel ritardare la progressione miopica, è stato ampiamente dimostrato, da diversi studi, con una maggior incidenza nei soggetti con miopia elevata.

Avendo oggi a disposizione anche alcune meta-analisi, si ritiene opportuno supportare ora tali evidenze attraverso questi processi di analisi superiore.

La prima è quella condotta da *Sun et al* (15), che aveva proprio l'obiettivo di valutare gli effetti del trattamento clinico dell'ortocheratologia per rallentare la progressione della miopia. Il flusso di ricerca in letteratura utilizzato aveva portato gli autori a prendere in esame inizialmente ben 1532 articoli. Tuttavia, i criteri inclusivi: misurazioni della lunghezza assiale (AL) sia all'inizio che alla fine dello studio, la presenza di almeno due gruppi di confronto e di un follow-up di almeno 1 anno, ha fatto sì che venissero esclusi molti studi. Sono stati, quindi identificati e recuperati per la revisione full-text 28 report. Infine, sette studi sono stati ritenuti ammissibili, e quindi inclusi, nei calcoli statistici della meta-analisi. Questi studi includevano un totale di 546 individui, con un'età che andava dai 6 ai 16 anni, di cui 435 hanno completato un periodo di follow-up di 2 anni. I risultati di questa meta-analisi illustrano che l'ortocheratologia può rallentare la progressione della miopia nei bambini in età scolare. Il tasso di allungamento assiale è stato rallentato di 0,14 mm all'anno nel gruppo trattato con lenti ortho-k, rispetto al gruppo di controllo. Ciò corrisponde a una diminuzione di quasi il 45% della progressione miopica.

I risultati sono rimasti stabili anche quando sono stati analizzati separatamente il design dello studio e l'area geografica. Le lenti ortho-k hanno ridotto la progressione miopica del 44% e del 45%, rispettivamente nei bambini asiatici e non asiatici, suggerendo che entrambi i gruppi sperimentano benefici simili dal trattamento. Tuttavia, solo due studi tra quelli analizzati erano stati condotti al di fuori dell'Asia, pertanto per avere risultati maggiormente riferibili a popolazioni non asiatiche, come quelle caucasiche, sarebbero necessari nuovi studi.

Questi dati sono simili a quelli di un'altra meta-analisi condotta da *Si et al* (1), che ha utilizzato criteri di inclusione ed esclusione di articoli, simili a quelli dello studio precedente; anche lo scopo principale di questa meta-analisi era valutare l'efficacia dell'ortocheratologia nel controllo della miopia; e i risultati ottenuti suggeriscono che rispetto al gruppo di controllo, l'ortocheratologia era in grado di ridurre efficacemente l'allungamento assiale in una certa misura, con differenze medie di 0,26 mm in 2 anni.

Sebbene il meccanismo alla base del ruolo dell'ortocheratologia nel ritardare l'allungamento della lunghezza assiale non sia stato del tutto chiarito, molti ricercatori sostengono l'ipotesi che l'allungamento della lunghezza assiale sia significativamente inibito dalla riduzione indotta dall'ortocheratologia sul defocus ipermetropico periferico (16). Questa teoria si basa sull'evidenza che, tra tutti i fattori che influenzano gli input visivi, il defocus periferico possa svolgere un ruolo importante nella progressione della miopia e che possa avere un effetto sulla crescita assiale. La modifica del defocus periferico ipermetropico verso un defocus periferico di tipo miopico è dovuta alla variazione di fronte d'onda secondaria al trattamento ortocheratologico. Tale azione è dovuta all'incremento di aberrazione sferica positiva secondaria alle modifiche di superficie corneale provocate dalla maggior aberrazione sferica positiva post ortocheratologia, come dimostrato dallo studio di *Hiraoka et al* (16).

2.3 Efficacia del trattamento bilaterale sull'anisometropia

Diversi studi recenti hanno dimostrato che l'ortocheratologia è anche un metodo correttivo ideale per i bambini anisomiopi poiché può bilanciare l'acuità visiva in entrambi gli occhi, rallentare la progressione della miopia e ridurre il grado di anisometropia (17).

Uno di questi è lo studio condotto da *Zhang et al* (18); questo studio di coorte retrospettivo è stato condotto presso il “Peking University Third Hospital “ di Pechino e comprendeva 49 soggetti anisomiopi, di età compresa tra 8 e 16 anni, che avessero una differenza di equivalente sferico tra i due occhi $\geq 1,00D$, che avessero iniziato ad usare lenti per ortocheratologia tra il 2009 e il 2014 e che avessero seguito un regolare follow-up per più di due anni.

Il valore sferico medio di questi soggetti era di $-5,00 D$ nell'occhio più miope e di $-3,00 D$ in quello meno miope. In questo studio, sono stati inoltre creati tre gruppi di controllo, ciascuno di 49 soggetti, di cui il primo aveva valori molto simili agli occhi più miopi del gruppo trattato con lenti ortho-k, il secondo agli occhi meno miopi e il terzo era composto da bambini anisotropi corretti con lenti oftalmiche.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a un esame oculare completo all'inizio dello studio, che ha coinvolto storia clinica, acuità visiva non corretta, rifrazione cicloplegica, rifrazione con acuità visiva meglio corretta, esame della lampada a fessura, esame del fondo oculare e misurazione della lunghezza assiale. I soggetti che indossavano lenti di ortocheratologia sono stati sottoposti a ulteriori esami, tra cui tonometria, microscopia dell'endotelio corneale e topografia corneale.

Tutti i dati di partenza sono stati raccolti nella tabella sottostante: (tab. 1.2.3)

Tab. 1.2.3. Dati demografici e biometrici iniziali dei soggetti arruolati nello studio

	Anisomyopic orthokeratology group (n = 49)			High-isomyopic group (n = 49)			Low-isomyopic group (n = 49)			Anisomyopic spectacle group (n = 49)		
	More	Less	P	Right	Left	P	Right	Left	P	More	Less	P
Age (y)	12.6 ± 2.1 (8-16)			12.6 ± 2.1 (8-16)			12.6 ± 2.1 (8-16)			12.3 ± 2.6 (8-16)		
Spherical equivalent (diopters)	-5.00	-3.06	<.0001	-4.90	-4.88	.96	-3.11	-3.09	.50	-4.35	-2.46	<.0001
Cylinder (diopters)*	-0.50	-0.25	.18	-0.50	-0.50	.63	0.00	-0.25	.22	-0.25	-0.50	.22
	±1.53	±1.60		±1.38	±1.46		±1.50	±1.48		±1.47	±1.64	
Mean keratometry (diopters)	43.66	43.26	.58	43.23	43.26	.46	43.12	43.09	.45	43.24	43.26	.40
	±1.46	±1.49		±1.32	±1.40		±1.29	±1.32		±1.31	±1.25	
Anterior chamber depth (mm)	3.36	3.32	.05	3.31	3.32	.23	3.32	3.30	.14	3.32	3.29	.05
	±0.16	±0.18		±0.26	±0.27		±0.21	±0.22		±0.12	±0.15	
Axial length (mm)	25.33	24.61	<.0001	25.71	25.70	.59	25.12	25.10	.27	25.32	24.59	<.0001
	±0.87	±0.86		±0.79	±0.81		±0.97	±0.98		±0.75	±0.87	

*Cylinder data are presented as median values.

Per quanto riguarda il gruppo anisomiope trattato con lenti ortho-k, è emerso un significativo aumento della lunghezza assiale sia negli occhi più miopi che negli occhi meno miopi, durante il periodo di trattamento di 2 anni. Gli occhi meno miopi mostravano un allungamento assiale maggiore (0,10-0,20 mm) rispetto agli occhi più miopi (0,03-0,08 mm). (tab. 2.2.3)

Tab. 2.2.3. Lunghezza assiale e crescita assiale nel gruppo anisomiopie trattato con ortocheratologia

	More myopic eyes (n = 49)	Less myopic eyes (n = 49)	P
Baseline axial length (mm)	25.33 ± 0.87	24.61 ± 0.86	<.0001
1-y axial length (mm)	25.36 ± 0.86	24.73 ± 0.84	<.0001
2-y axial length (mm)	25.42 ± 0.92	24.86 ± 0.89	<.0001
1-y axial elongation (mm)*	0.03	0.10	<.0001
2-y axial elongation (mm)*	0.08	0.20	.001

*Axial elongation data are presented as median values.

C'è stato un significativo allungamento della lunghezza assiale anche nei soggetti dei due gruppi con isomiopia; ma non ci sono state differenze significative nell'allungamento della lunghezza assiale tra gli occhi dei soggetti in entrambi questi gruppi. (tab. 3.2.3)

Tab. 3.2.3 Lunghezza assiale e allungamento assiale nel gruppo isomiopie

	High-isomyopic group (n = 49)			Low-isomyopic group (n = 49)		
	Right	Left	P	Right	Left	P
Baseline axial length (mm)	25.71 ± 0.79	25.70 ± 0.81	.59	25.12 ± 0.97	25.10 ± 0.98	.29
1-y axial length (mm)	25.76 ± 0.78	25.75 ± 0.81	.48	25.21 ± 0.91	25.19 ± 0.90	.28
2-y axial length (mm)	25.94 ± 0.64	25.93 ± 0.62	.59	25.50 ± 0.82	25.47 ± 0.83	.36
1-y axial elongation (mm)*	0.07	0.07	.47	0.10	0.11	.43
2-y axial elongation (mm)*	0.16†	0.15†	.66	0.27†	0.26†	.44

Infine, per quanto riguarda il gruppo di soggetti anisomiopie trattati con lenti oftalmiche gli occhi meno miopi hanno mostrato un allungamento assiale

leggermente inferiore (0,22-0,43 mm) rispetto agli occhi più miopi (0,24-0,46 mm) durante entrambi i periodi di trattamento di 1 e 2 anni, ma le differenze non erano statisticamente significative. (Tab. 4.2.3)

Tab. 4.2.3 *Lunghezza assiale e allungamento assiale nel gruppo anisomiopico trattato con occhiali*

	More myopic eyes (n = 49)	Less myopic eyes (n = 49)	P
Baseline axial length (mm)	25.32 ± 0.75	24.59 ± 0.87	<.0001
1-y axial length (mm)	25.57 ± 0.83	24.83 ± 0.82	<.0001
2-y axial length (mm)	25.79 ± 0.90	25.01 ± 0.78	<.0001
1-y axial elongation (mm)*	0.24	0.22	.26
2-y axial elongation (mm)*	0.46	0.43	.32

*Axial elongation data are presented as median values.

In conclusione, durante il trattamento di 2 anni con lenti ortocheratologiche, la differenza interoculare nella lunghezza assiale dei bambini nel gruppo “anisomiopico-ortho-k” è diminuita significativamente da 0,72 mm a 0,56 mm. Al contrario, i bambini isomiopici che indossavano lenti ortho-k o bambini anisomiopici che indossano occhiali non hanno mostrato un cambiamento significativo nella differenza interoculare della lunghezza assiale.

Sulla base di questi risultati, si può dedurre che il trattamento con ortocheratologia potrebbe ridurre la quantità di anisomiopia nella maggior parte dei bambini anisomiopici e che l’ortocheratologia potrebbe essere una scelta migliore per i bambini anisomiopici non solo per bilanciare l'acuità visiva di entrambi gli occhi e per il controllo della miopia, ma anche per ridurre l'anisomiopia nell'età adulta.

Un altro studio che mostra risultati simili è quello di *Lu et al.* (19), che aveva lo scopo di valutare l'effetto clinico dell'ortocheratologia nel controllo della miopia e nel trattamento dell'anisometropia tra i bambini con anisometropia miopica. Un totale di 108 bambini anisomiopi, di età compresa tra 8 e 16 anni, che indossavano lenti per ortocheratologia in entrambi gli occhi sono stati arruolati in questo studio e seguiti per oltre 1 anno. L'occhio maggiormente ametropo di ciascun paziente è stato assegnato al gruppo più miope (108 occhi), con una rifrazione equivalente sferica media di $-4,25$ D; l'occhio controlaterale di ciascun paziente è stato assegnato al gruppo meno miopico (108 occhi), con una rifrazione media di $-2,75$ D. Questi dati e gli altri parametri oculari sono riportati nella tabella sottostante (tab 5.2.3):

Tab. 5.2.3 *Confronto delle caratteristiche iniziali tra due gruppi di occhi.*

Parameters	More myopic eyes	Less myopic eyes	Z	P
Number of eyes	108	108		
UA	0.80 (0.70, 1.30)	0.52 (0.40, 0.80)	11.236	< .0001
Spherical refraction, D	-4.25 (-5.00, -3.38)	-2.75 (-3.63, -1.88)	-8.960	< .0001
Cylindrical refraction, D	-0.38 (-0.50, 0.00)	-0.50 (-0.94, -0.25)	-3.946	< .0001
SER, D	-3.50 (-4.50, -2.50)	-2.75 (-4.00, -2.00)	-3.556	< .0001
Axial length, mm	25.13 (24.75, 25.65)	25.32 (24.91, 25.76)	8.980	< .0001
Anterior chamber depth, mm	3.68 (3.56, 3.85)	3.69 (3.56, 3.82)	1.783	.318
Intraocular pressure, mmHg	14.10 (10.65, 16.10)	14.00 (11.00, 16.30)	-2.102	.169

Data are presented as the median (P₂₅, P₇₅). UA = unaided acuity (logMAR); D = diopter; SER = spherical equivalent refraction.

Questo studio ha osservato e analizzato statisticamente i cambiamenti nei parametri oculari dopo il trattamento ortocheratologico.

I valori iniziali medi di miopia di questi soggetti erano di $-4,25$ D negli occhi più miopi e di $-2,75$ D in quelli meno miopi. All'inizio dello studio il valore medio di anisometropia era di $1,38$ D; mentre alla fine dello studio, al follow-

up di 1 anno, il valore era diminuito fino a 1,25 D. Quindi, il trattamento si è rivelato efficace nel ridurre l'anisomiopia, anche se considerato il valore inferiore a 0,25 D, non si può considerare una riduzione clinicamente significativa.

È inoltre interessante notare i valori della lunghezza assiale, che negli occhi più miopi è aumentata di 0,13 mm, di media, dopo che le lenti ortocheratologiche erano state indossate per più di 1 anno; al contrario, la lunghezza assiale degli occhi controlaterali aumentata di 0,20 mm. Di conseguenza anche la differenza interoculare nella lunghezza assiale era cambiata, passando dai 0,54 mm dell'inizio ai 0,46 mm della fine dello studio.

I cambiamenti nelle differenze interoculari nella rifrazione e nella lunghezza assiale dopo oltre 1 anno di ortocheratologia hanno mostrato che il trattamento ha ridotto significativamente queste differenze tra i due occhi. Tuttavia, i dati specifici hanno dimostrato che il livello di anisometropia e le differenze interoculari nella lunghezza assiale sono stati ridotti rispettivamente di 0,13 D e 0,08 mm. Tali variazioni, sebbene statisticamente significative, potrebbero sembrare clinicamente poco interessanti per via del loro ridotto valore; tuttavia, è stato riportato in diversi studi, visti anche in questo elaborato, che il livello di anisometropia aumenta con la progressione miopica e l'età nel corso dello sviluppo naturale (6,7). Quindi, si può asserire che l'ortocheratologia possa essere considerata come una strategia percorribile allo scopo di ridurre la progressione naturale dell'anisometropia.

Interessante è anche riportare il case report pubblicato da Lum (20) su un bambino di 5 anni, di etnia asiatica, che ha ricevuto un trattamento ortho-k bilaterale in quanto miope e anisometrope. Dopo il primo anno di trattamento, il valore della lunghezza assiale era aumentato di 0,18 mm/anno e 0,25 mm/anno, rispettivamente nell'occhio più e meno miope, mentre nei due anni

precedenti, in cui era corretto solamente con lenti oftalmiche monofocali, i valori erano stati di 0,38 e 0,46 mm/anno per l'occhio più miope e 0,31 e 0,30 mm/anno per l'occhio meno miope. Inoltre, il valore di anisometropia precedente all'inizio dell'ortocheratologia era aumentato da -0.75 D. a -2.25 D in circa 18 mesi con l'uso dei soli occhiali, ma dopo 12 mesi di trattamento ortho-k la refrazione si era stabilizzata; anche il valore di differenza della lunghezza assiale interoculare precedente all'orto-k era passato da 0,76 mm a 0,91 mm, per poi diminuire a 0,84 mm dopo il trattamento.

I risultati di questi studi sono confermati da diversi altre pubblicazioni, come quella di *Zhong et al* (21), che hanno condotto uno studio su 29 bambini con anisomiopia bilaterale di 1,69 D di media e trattati con lenti ortho-k. Dopo 2 anni, la lunghezza assiale era aumentata di 0,41 mm e 0,31 mm, rispettivamente negli occhi meno miopi (equivalente sferico medio: -1,93 D) e più miopi (equivalente sferico medio: -3,62 D). L'incremento della lunghezza assiale aveva influenzato l'errore refrattivo che era aumentato mediamente e rispettivamente di -1,21 D e -0,84 D. Quindi, anche questo studio sembrerebbe dimostrare che i bambini anisometrici che vengono trattati bilateralmente con lenti ortho-k riportano una maggior crescita assiale e del difetto refrattivo nell'occhio che inizialmente si presente come meno miope.

Un'altra è quella di *Tsai et al.* (22) che condussero uno studio su 52 bambini con miopia bilaterale e che presentavano un valore di anisomiopia iniziale di circa 1,27 D. Dopo due anni di trattamento con lenti ortho-k la differenza di lunghezza assiale interoculare era diminuita, arrivando a 0,38 mm, rispetto ai 0,53 mm di differenza iniziali.

2.3.1 Effetti sull'aniseiconia

L'aniseiconia si verifica quando c'è una differenza nelle dimensioni o nella forma percepita dell'immagine generata dai due occhi; solitamente è causata dall'anisometropia, o da cambiamenti nella macula, come edemi (23). L'aniseiconia in giovane età può provocare ambliopia, mentre in età avanzata può causare astenopia, mal di testa, diplopia, vertigini, nervosismo, squilibrio, nausea, intolleranza agli occhiali, soppressione oculare e percezione distorta dello spazio. L'aniseiconia può essere stimata in clinica dissociando le due immagini degli occhi e stimando la differenza di forma e dimensione (24).

Precedenti studi sul decorso dell'anisometropia hanno riportato che l'entità dell'anisometropia aumenta con l'età durante l'infanzia e l'adolescenza, fino a raggiungere una relativa stabilità nella mezza età (30-50 anni). Un marcato aumento della prevalenza è stato riscontrato oltre i 60 anni di età (25).

Le lenti a contatto, anche per ortocheratologia, come visto, sono ampiamente usate per correggere gli errori di refrazione anisometropici, grazie alla loro efficacia nel ridurre l'aniseiconia. Tuttavia, di studi veri e propri sull'effetto delle lenti ortho-k sull'aniseiconia non ce ne sono ancora molti, pertanto si ritiene utile citare, quantomeno, un case report condotto da *Singson et al* (26) che descrive i cambiamenti dell'aniseiconia di un paziente miope, una studentessa di 19 anni, con anisometropia assiale trattato con ortocheratologia. Quando la ragazza si è presentata all'inizio dello studio era stata riscontrata un'aniseiconia dell'1,45%, con l'occhiale in uso, con un'immagine più piccola vista dall'occhio destro, rispetto all'occhio sinistro. Alla paziente è stata poi applicata una coppia di lenti ortho-k e sono state misurate le differenze della dimensione delle immagini prodotte dai due occhi dopo 7, 14 e 47 giorni.

L'aniseiconia registrata in questi giorni era rispettivamente di 0,05%, 0,35% e 0,85%; pertanto sebbene si sia verificata una sistematica riduzione dell'aniseiconia, rispetto al valore iniziale in tutte le visite di controllo, tale minimizzazione sembrerebbe aver raggiunto livelli ottimali solo alla visita del giorno 7. Prima del trattamento la differenza interoculare era di 2,5 D, mentre ai controlli dopo 7, 14 e 47 giorni questo valore era rispettivamente di 1,25 D, 1,75 D e 0,25 D. Al giorno 47 i due occhi sono risultati praticamente entrambi quasi emmetropizzati, avendo misurato una refrazione di -0,12 D per l'occhio destro e -0,37 D per il sinistro. Pertanto, l'aniseiconia si è ridotta con la diminuzione delle differenze rifrattive interoculari, tuttavia è tornata a valori clinicamente rilevanti dal giorno 47, quando entrambi gli occhi hanno raggiunto l'emmetropia e la differenza di rifrazione tra i due occhi era minima.

La riduzione di aniseiconia rispetto ai valori riscontrati con gli occhiali era attesa, ma è molto curioso rilevare un abbattimento iniziale e un progressivo ritorno man mano che il trattamento si consolida nel tempo. Si potrebbe ipotizzare che mentre le lenti a contatto classiche correggono la miopia senza o con un minimo cambiamento nella curvatura corneale, le lenti ortho-k inducono cambiamenti correttivi appiattendolo la cornea centralmente. L'impatto del progressivo appiattimento centrale corneale, durante i primi 14 giorni, sulla dimensione dell'immagine è sconosciuto; tuttavia, è stato riportato che un paziente con cambiamenti della curvatura corneale nell'occhio destro a causa di un'ulcera dendritica ha presentato sintomi di aniseiconia e sono state misurate anche differenze nella dimensione dell'immagine interoculare (27); perciò è plausibile che i cambiamenti nella curvatura corneale durante l'ortocheratologia possano avere un impatto poco prevedibile sulle differenze di dimensione dell'immagine nei due occhi.

Tuttavia, per verificare questi risultati e capire l'impatto delle variazioni della curvatura corneale sull'aniseiconia sono necessari ulteriori studi.

2.4 Ortocheratologia monoculare

Gli studi esaminati fino ad ora riportavano tutti casi di anisometropia miopica bilaterale; tuttavia, sono diversi anche gli studi riguardanti casi di miopia unilaterale. La miopia unilaterale può essere considerata come un'anisometropia miopica in cui un occhio è miope, mentre il controlaterale è emmetrope o ha una refrazione pressoché nulla; questa condizione si presenta con una prevalenza dello 0,7% nei giovani (28). Anche per trattare questa condizione, le misure più utilizzate sono: occhiali, lenti a contatto morbide o RGP e lenti ortho-k. Gli occhiali non sono molto tollerati dai pazienti a causa dell'effetto aniseiconico dovuto alle lenti oftalmiche; le lenti RGP non permettono di controllare la progressione miopica e non sono tollerate da diversi pazienti (29). Invece, studi recenti, come visto, hanno dimostrato l'efficacia dell'ortocheratologia nella correzione dell'anisomiopia nei bambini, perché in grado di bilanciare l'acuità visiva in entrambi gli occhi, controllare la progressione miopica e ridurre il valore di anisomiopia.

Uno studio che analizza l'efficacia del trattamento ortocheratologico sulla miopia unilaterale è quello di *Fu et al* (30). Questo studio mirava ad analizzare contemporaneamente gli effetti della lente ortho-k sulla lunghezza assiale nella miopia unilaterale e nella miopia bilaterale con bambini anisometripi.

I dati sono stati raccolti su soggetti di età compresa tra gli 8 e i 18 anni; 27 soggetti presentavano miopia unilaterale, con un valore medio di -2,83 D; e 25 miopia bilaterale con anisometropia, in cui l'occhio più miope aveva un valore

medio di -4,08 D e quello meno miope di -2,73 D. Questi ragazzi sono stati divisi in due gruppi basati sull'unilateralità e la bilateralità della miopia; il primo gruppo con miopia unilaterale è stato trattato con lenti ortho-k monocularmente, mentre il secondo gruppo ha ricevuto un normale trattamento binoculare, sempre con ortocheratologia. I dati presi all'inizio dello studio sono tutti riportati nella tabella sottostante (tab 1.2.4):

Tab. 1.2.4 *Caratteristiche iniziali dei partecipanti*

Baseline characteristics of participants [mean \pm SD or n (%)].

Eye	Group 1 (n = 27)			Group 2 (n = 25)		
	High SER (H eye)	Low SER (L eye)	P-value	High SER (H eye)	Low SER (L eye)	P-value
Age	12.41 \pm 2.32			12.56 \pm 2.02		
Corneal thinnest point thickness (μ m)	539.76 \pm 30.39	537.46 \pm 30.35	0.79	523.80 \pm 26.78	525.84 \pm 27.27	0.71
Corneal diameter (mm)	12.20 \pm 0.47	12.32 \pm 0.63	0.45	12.09 \pm 0.48	12.15 \pm 0.58	0.71
Intraocular pressure (mmHg)	16.25 \pm 2.82	16.44 \pm 2.79	0.82	16.14 \pm 2.64	15.91 \pm 2.61	0.76
SER (D)	-2.83 \pm 1.37	-0.07 \pm 0.70	< 0.001	-4.08 \pm 1.32	-2.73 \pm 1.38	< 0.001
Minimal corneal curvature (D)	42.32 \pm 1.22	42.20 \pm 1.29	0.72	42.45 \pm 1.65	42.31 \pm 1.63	0.75
Corneal astigmatism (D)	1.18 \pm 0.48	1.46 \pm 0.70	0.14	1.26 \pm 0.43	1.51 \pm 0.61	0.11
Anterior chamber depth (mm)	3.69 \pm 0.41	3.65 \pm 0.33	0.60	3.76 \pm 0.25	3.74 \pm 0.26	0.78
Axial length baseline (mm)	24.68 \pm 0.70	23.51 \pm 0.72	< 0.001	25.20 \pm 0.93	24.61 \pm 0.73	0.04
Anisometropia value (D)	2.76 \pm 1.22			1.35 \pm 0.53		
Side of high SER eye						
Right eye	17 (63%)			19 (76%)		
Left eye	10 (37%)			6 (24%)		
Sex						
Female	18 (65%)			15 (60%)		
Male	9 (35%)			10 (40%)		

Al follow-up di 1 anno, la lunghezza assiale degli occhi più miopi (H eye), ha avuto un tasso di crescita pressoché uguale in entrambi i gruppi, di 0,09 mm nel gruppo 1 e 0,13 mm nel gruppo 2. Nel gruppo 2, anche il controlaterale ha avuto una crescita simile; mentre nel gruppo 1, gli occhi controlaterali, inizialmente emmetropi e senza alcuna correzione, hanno avuto una crescita di 0,3 mm. Di questi ultimi 13 occhi sono poi diventati miopi, in media, di -1,36 D (-0,75 D a -1,75 D). Dall'analisi della regressione è emerso che l'aumento della lunghezza assiale è stato maggiore negli occhi emmetropi privi di correzione, rispetto ai

controlaterali miopi trattati con lenti ortho-k; questa crescita, invece, è stata uguale per entrambi gli occhi nel gruppo 2.

In conclusione, questo studio sembrerebbe indicare che le lenti ortho-k possono controllare la progressione della miopia e ridurre l'anisometropia nei bambini miopi unilaterali, quando trattati monocularmente; e che il trattamento binoculare può si bilanciare l'acuità visiva e controllare l'allungamento assiale in entrambi gli occhi alla stessa velocità, ma non riesce a ridurre l'anisometropia. Tali osservazioni sembrano in conflitto con quelle espone precedentemente, che indicavano riduzioni statisticamente significative sia nei valori refrattivi che nella differenza interoculare di lunghezza antero-posteriore tra anisomiopi.

Zhang et al (31), invece, fecero uno studio retrospettivo sulla refrazione e la lunghezza assiale di 50 bambini, con un range di età che andava da 8 a 18 anni. Questi soggetti presentavano tutti un occhio miope, di almeno -1,00 D (il valore medio di miopia era di -1,80 D), e un occhio emmetrope; il valore medio di anisometropia era di 1,51 D. L'occhio miope è stato trattato con ortocheratologia notturna, mentre il controlaterale non ha ricevuto alcun trattamento. In seguito, durante i controlli periodici, anche gli occhi emmetropi non trattati hanno iniziato a sviluppare miopia (valore medio di -1,56 D) e di conseguenza i pazienti hanno cominciato a ricevere un trattamento binoculare. Si è notato che i pazienti con una maggior miopia, iniziavano a manifestarla anche nel controlaterale più velocemente rispetto ai soggetti con una miopia più bassa.

Durante il periodo di trattamento monoculare, la lunghezza assiale degli occhi miopi è cresciuta in media di 0,008 mm/mese, rispetto a 0,038 mm/mese dei controlaterali non trattati. Inoltre, la differenza interoculare in lunghezza assiale era significativamente minore di quella misurata alle condizioni iniziali.

Altri studi simili hanno cercato di indagare sui cambiamenti di anisometropia con lenti ortho-k monoculari. *Cheung et al* (32) hanno descritto un caso in cui la lunghezza assiale dell'occhio a cui veniva applicata una lente ortho-k è aumentata di 0,13 mm, mentre quello controlaterale emmetrope e senza correzione è aumentato di 0,34 mm in due anni.

In conclusione, questi studi sembrerebbero confermare che le lenti ortho-k applicate monocolarmente, nei casi di anisometropia miopica monoculare, sono efficienti nel diminuire le differenze interoculari. Tuttavia, sembra che il trattamento monoculare non sia in grado di prevenire l'insorgenza di miopia nel controlaterale inizialmente emmetrope, come dimostrato dallo studio di *Zhang et al.* (31).

Questo studio può suggerire ai clinici di utilizzare lenti ortho-k per trattare i bambini con miopia monoculare, prestando però attenzione ad eventuali insorgenze di miopia anche negli occhi controlaterali dei bambini con miopia più alta o maggiore lunghezza assiale.

Long et al. (33) condussero uno studio su 79 bambini con anisometropia miopica unilaterale di -2,6 D, trattati monocolarmente con lenti ortho-k, e confrontarono le variazioni di lunghezza assiale di questi soggetti con un gruppo controllo formato da 38 bambini che indossavano lenti a contatto a visione singola monocolarmente. Al follow-up di un anno l'allungamento assiale degli occhi miopi che hanno ricevuto il trattamento ortho-k, è stato di 0,05 mm, mentre i controlaterali di 0,34 mm. Mentre, nel gruppo controllo gli occhi miopi trattati hanno mostrato un allungamento di 0,33 mm e i controlaterali di 0,31 mm. Quindi è evidente l'efficacia dell'ortocheratologia monoculare sul rallentamento della crescita assiale negli occhi miopi, mentre negli occhi controlaterali entrambi i gruppi hanno riportato un aumento della lunghezza assiale simile.

Un altro studio recente è quello di *Chen et al.* (34) che aveva lo scopo di studiare l'efficacia sul controllo miopico confrontando occhi trattati con ortho-k e gli occhi controlaterali emmetropi, nei bambini con miopia unilaterale, e identificare i fattori di influenza inter-individuali. In questo studio di coorte retrospettivo sono stati esaminati 98 soggetti con miopia unilaterale che hanno ricevuto un trattamento monoculare con lente ortho-k; il follow-up prevedeva controlli dopo: 1 giorno, 1 settimana, 1 mese e poi ogni 3 mesi. Da questi 98 sono stati esclusi 36 bambini che durante il follow-up hanno sviluppato una miopia $\leq -1,00$ D, anche nel controlaterale; pertanto alla fine sono stati analizzati i dati di 62 soggetti. I dati demografici e i valori refrattivi e oculari alle condizioni iniziali di questi 62 bambini sono qui sotto riportati (tab 2.2.4 ; tab 3.2.4):

Tab. 2.2.4 *Dati demografici e refrattivi iniziali*

	OK eyes (n = 62)	Contralateral eyes (n = 62)
Age, Y	10.76 \pm 1.45 (ranged 8.5 to 15.8)	10.76 \pm 1.45 (ranged 8.5 to 15.8)
Sex	35 (56%) Female, 27 (44%) Male	35 (56%) Female, 27 (44%) Male
Eye side	65% Right, 35% Left	35%Right, 65% Left
FK, D	42.95 \pm 1.25	42.91 \pm 1.33
SK, D	43.92 \pm 1.41	43.98 \pm 1.53
Corneal astigmatism, D	0.98 \pm 0.36	1.08 \pm 0.47
SER, D	-2.15 \pm 1.03	-0.01 \pm 0.40

OK Ortho-k treated, FK flat keratometry, SK steep keratometry, SER cycloplegic spherical equivalent refraction

Tab 3.2.4 Dati di allungamento assiale

	OK eyes (n = 62)	Contralateral eyes (n = 62)	p-value^Δ
Baseline AL, mm	24.41 ± 0.81	23.52 ± 0.69	0.000**
ΔAL, mm	0.07 ± 0.18	0.48 ± 0.24	0.000**
ibARAL, mm	0.41 ± 0.30		
ibRRAL	83.4% ± 56.3%		

OK Ortho-k treated, AL axial length, ΔAL change in axial length, *ibARAL* intra-bilateral absolute reduction in axial length, *ibRRAL* intra-bilateral relative reduction in axial length

Sono stati usati come indicatori dell'effetto del trattamento due valori: la riduzione assoluta intra-bilaterale della crescita assiale (*ibARAL*) e la riduzione relativa intra-bilaterale della crescita assiale (*ibRRAL*). La loro definizione può essere riportata anche alle equazioni sottostanti:

- **ibARAL = B - A**
- **ibRRAL = (B - A) / B * 100%**

A: crescita assiale dell'occhio trattato con ortho-k, **B**: crescita assiale del controlaterale non trattato.

Nelle condizioni pre-trattamento, la lunghezza assiale media era di 24,41 mm nell'occhio miope, quindi significativamente maggiore rispetto ai 23,52 mm del controlaterale.

Al follow-up di 1 anno, la crescita assiale media era significativamente minore nell'occhio trattato (0,07 mm) che nel controlaterale (0,48 mm), con una differenza della crescita assiale assoluta intraoculare (*ibARAL*) media di 0,41 mm e relativa (*ibRRAL*) dell'83,4%.

Nell'analisi l'età, il genere e l'equivalente sferico hanno mostrato una certa correlazione con il cambiamento della lunghezza assiale negli occhi trattati, ma solo l'equivalente sferico ha mostrato una correlazione statisticamente rilevante con l'ibARAL (R = -0,444) e l'ibRRAL (R = -0,297). (tab. 4.2.4)

Tab. 4.2.4 *Relazione della differenza di lunghezza assiale, ibARAL e ibRRAL con età, genere e parametri oculari*

	Δ AL of OK eyes, mm		Δ AL of fellow eyes, mm		ibARAL, mm		ibRRAL	
	R Δ	p-value	R Δ	p-value	R Δ	p-value	R Δ	p-value
Age, Y	-0.250	0.049*	-0.070	0.426	0.044	0.732	0.013	0.918
Sex (male versus female)	0.214 ⁺	0.043*	0.055 ⁺	0.599	-0.055 ⁺	0.604	-0.155 ⁺	0.142
SER, D	0.318	0.012*	0.022	0.818	-0.444	0.000**	-0.297	0.019*
FK, D	-0.029	0.820	0.038	0.670	0.062	0.633	0.033	0.799
SK, D	-0.049	0.706	0.051	0.563	0.090	0.485	0.030	0.816
SK-FK, D	-0.088	0.494	0.007	0.941	0.138	0.286	0.004	0.978
Base AL	-0.073	0.574	-0.047	0.593	0.103	0.424	0.095	0.462

Δ AL the change in axial length, *ibARAL* the absolute reduction in axial length, *ibRRAL* the relative reduction in axial length, OK Ortho-k treated, SER cycloplegic spherical equivalent refraction, SK steep keratometry, FK: flat keratometry

Sembra essere ragionevole supporre che nell'occhio trattato con ortho-k si generi una riduzione molto marcata di defocus ipermetropico nella retina periferica esercitando così un maggiore effetto soppressivo sulla crescita assiale, rispetto al controlaterale emmetrope.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che l'ortho-k è efficace nel controllare la crescita della lunghezza assiale negli occhi miopi unilaterali trattati con ortocheratologia monoculare.

2.5 Effetti dell'ortocheratologia sul controllo dell'anisometropia

Gli studi citati nei capitoli precedenti, danno quasi tutti risultati concordanti sull'efficacia dell'ortocheratologia sui bambini che presentano anisometropia. Sarebbero stati trovati altri titoli di articoli pertinenti all'argomento trattato in questo elaborato, ma non potendo essere liberamente consultati si è preferito omettere la loro analisi. Tuttavia, i risultati di alcuni di questi sono stati inclusi all'interno di una meta-analisi condotta da *Tsai et al* (17), che, pertanto, si ritiene interessante citare ai fini di questa tesi per supportare ulteriormente quanto già osservato.

Per quest'ultima è stata effettuata una ricerca sui database PubMed, Embase e Cochrane su studi pertinenti, fino a settembre 2020 e hanno poi estratto i dati sulla lunghezza assiale all'inizio dei vari studi e al follow-up finale; sono stati poi calcolati l'allungamento e la differenza di lunghezza assiale. Sono stati esaminati e confrontati 10 studi di coorte; tra questi la miopia unilaterale è stata valutata in cinque studi e l'anisomiopia bilaterale in otto.

Per quanto riguarda la miopia unilaterale, quattro studi hanno analizzato l'allungamento assiale negli occhi miopi ed emmetropi a 1 anno di follow-up. 176 bambini hanno ricevuto un trattamento ortocheratologico unilaterale, mentre gli occhi controlaterali sono stati usati come controllo. Al follow-up di 1 anno la differenza media di allungamento assiale tra i due occhi era di 0,22 mm, rispetto ai 0,31 mm dell'inizio. (tab 1.2.5)

Tab 1.2.5 Gruppo miope unilaterale al follow-up di 1 anno

Study or Subgroup	Myopic eyes			Emmetropic eyes			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Fu, 2020	0.11	0.19	27	0.3	0.28	27	13.1%	-0.19 [-0.32, -0.06]
Long, 2019	0.05	0.19	79	0.34	0.21	79	54.7%	-0.29 [-0.35, -0.23]
Na, 2018	0.07	0.21	45	0.36	0.23	45	25.7%	-0.29 [-0.38, -0.20]
Tsai, 2019	0.14	0.35	25	0.26	0.3	25	6.5%	-0.12 [-0.30, 0.06]
Total (95% CI)			176			176	100.0%	-0.27 [-0.31, -0.22]

Ci sono stati inoltre, due studi che hanno valutato i dati di follow-up a 2 anni; in questo caso la differenza media di allungamento assiale tra occhi miopi ed emmetropi era di 0,02 mm alla fine dello studio, rispetto ai 0,33 mm iniziali. (tab 2.2.5)

Tab 2.2.5 Gruppo miope unilaterale al follow-up di 2 anni

Study or Subgroup	Myopic eyes			Emmetropic eyes			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Na, 2018	0.16	0.25	9	0.38	0.26	9	43.6%	-0.22 [-0.46, 0.02]
Tsai, 2019	0.28	0.35	19	0.42	0.3	19	56.4%	-0.14 [-0.35, 0.07]
Total (95% CI)			28			28	100.0%	-0.17 [-0.33, -0.02]

Per quanto riguarda invece il trattamento bilaterale delle isomiopie, anche qui sono stati valutati risultati ottenuti al follow-up dopo 1 anno e dopo 2 anni. I gruppi che sono stati valutati dopo 1 anno hanno mostrato una differenza media lunghezza assiale tra l'occhio più miope e quello meno miope, di 0,04 mm, rispetto ai 0,09 mm misurati all'inizio. (tab 3.2.5)

Tab 3.2.5 Gruppo anisomiopie bilaterale al follow-up di 1 anno.

Study or Subgroup	High myopic eyes			Low myopic eyes			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Fu, 2020	0.09	0.14	25	0.13	0.16	25	9.2%	-0.04 [-0.12, 0.04]
Long, 2019	0.05	0.17	98	0.15	0.19	98	25.1%	-0.10 [-0.15, -0.05]
Lu, 2020	0.13	0.24	108	0.2	0.25	108	15.0%	-0.07 [-0.14, -0.00]
Tsai, 2020	0.06	0.34	41	0.14	0.35	41	2.9%	-0.08 [-0.23, 0.07]
Yu, 2020	0.13	0.16	65	0.14	0.13	65	25.4%	-0.01 [-0.06, 0.04]
Zhang, 2019	0.03	0.25	49	0.12	0.02	49	13.0%	-0.09 [-0.16, -0.02]
Zhong, 2020	0.14	0.12	29	0.21	0.19	29	9.5%	-0.07 [-0.15, 0.01]
Total (95% CI)			415			415	100.0%	-0.06 [-0.09, -0.04]

Mentre i gruppi valutati dopo 2 anni riportavano alla fine degli studi una differenza media interoculare di 0,06 mm, mentre all'inizio la differenza era di 0,21 mm. (tab 4.2.5)

Tab. 4.2.5 Gruppo anisomiopie bilaterale al follow-up di 2 anni

Study or Subgroup	High myopic eyes			Low myopic eyes			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Tsai, 2020	0.17	0.29	25	0.28	0.28	25	20.8%	-0.11 [-0.27, 0.05]
Zhang, 2019	0.09	0.25	49	0.25	0.25	49	52.9%	-0.16 [-0.26, -0.06]
Zhong, 2020	0.31	0.23	29	0.41	0.31	29	26.3%	-0.10 [-0.24, 0.04]
Total (95% CI)			103			103	100.0%	-0.13 [-0.21, -0.06]

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dagli studi riportati in questo elaborato di tesi sembrerebbe quindi emergere l'efficacia dell'ortocheratologia nel ritardare la progressione miopica e ridurre il valore dell'anisomiopia e della miopia monolaterale.

Per quanto riguarda l'ortocheratologia bilaterale, trattata nel paragrafo 2.3, quasi tutti gli studi analizzati hanno registrato una variazione statisticamente significativa nella differenza interoculare di lunghezza assiale e nella differenza di anisometropia, prima e dopo il trattamento ortocheratologico.

Nello studio di *Zhang et al.* (18) è stato innanzitutto osservato che i bambini anisomiopi che indossavano lenti ortho-k mostravano una differenza nell'allungamento assiale tra gli occhi controlaterali e che, in particolare, gli occhi più miopi trattati presentavano una minor crescita assiale. In contrasto con i soggetti isomiopi, sempre trattati con ortho-k, e anisomiopi non trattati con ortho-k che mostravano una crescita assiale simile in entrambi gli occhi.

Questi risultati hanno trovato conferma nello studio di *Lu et al* (19), che oltre a mostrare l'efficacia del trattamento nel ridurre il grado di anisometropia e la differenza interoculare di lunghezza assiale, ha provato anche che l'ortocheratologia era significativamente più efficace negli occhi più miopi che in quelli meno miopi. Conclusioni simili sono state anche riportate da altri studi come quelli di *Lum et al.* (20), *Zhong et al.* (21) e *Tsai et al.* (22).

Possiamo quindi supporre che ci sia una forte correlazione positiva tra il grado di miopia iniziale e il controllo della crescita assiale ad opera delle lenti ortho-k. Pertanto, nella stessa persona, a parità di condizioni ambientali un grado più alto di miopia iniziale ha più probabilità di un grado di miopia più basso di essere controllato in modo efficace dall'ortocheratologia.

L'unico risultato contrastante in questo senso è quello riportato dallo studio di *Fu et al* (30) che sembrerebbe indicare che le lenti ortho-k usate nel trattamento binoculare possano sia bilanciare l'acuità visiva e controllare l'allungamento assiale in entrambi gli occhi, ma non riescano a ridurre l'anisometropia.

Una prima possibile ragione che ha condotto a questa discrepanza di risultati, può essere dovuta alla differenza nel valore di anisometropia iniziale. Ad esempio, nello studio di *Fu et al.* (30) il valore medio di anisometropia era 1,35 D, quindi decisamente più basso rispetto al valore riportato in altri studi citati che era di 1,94 D (18) e 1,50 D (19). Un'altra possibile causa potrebbe essere il tempo di follow-up in quanto gli studi hanno avuto durata rispettivamente di 1 anno (28) e 2 anni (18) (19).

Per quanto riguarda invece l'ortocheratologia monolaterale, trattata nel paragrafo 2.4, tutti gli studi citati hanno confermato che le lenti ortho-k applicate monocolarmente, nei casi di miopia monolaterale sono efficaci nel rallentare la progressione della miopia e della crescita assiale dell'occhio trattato e di conseguenza sono in grado di ridurre le differenze interoculari.

Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che nell'occhio trattato con ortho-k si genera una riduzione di defocus ipermetropico nella retina periferica esercitando così un maggiore effetto soppressivo sulla crescita assiale, rispetto al controlaterale emmetrope.

Tuttavia, alcuni di questi studi, come quelli di *Fu et al.* (30) e *Zhang et al.* (31), dimostrano che il trattamento monoculare può limitare la progressione miopica dell'occhio trattato, ma non riesce ad impedire lo sviluppo di miopia anche nel controlaterale emmetrope non trattato.

Inoltre, la crescita assiale negli occhi che hanno ricevuto trattamento monoculare è risultata essere inferiore rispetto a quella in condizioni di ortocheratologia bilaterale.

In generale, tutti gli studi, hanno evidenziato una minor crescita assiale nell'occhio più miope, questo dato è in linea con la correlazione positiva tra equivalente sferico e rallentamento della crescita assiale; questi risultati sono peraltro supportati anche dalla meta-analisi condotta da Tsai et al. (17).

È importante sottolineare che gli studi riportati ai paragrafi 2.3 e 2.4 hanno riconosciuto come limiti, il fatto di essere degli studi retrospettivi e la breve durata del follow-up, che era sempre di 1 o 2 anni; e hanno auspicato future ricerche con follow-up più longevi. Un possibile studio futuro potrebbe riguardare proprio il trattamento monoculare della miopia unilaterale e si potrebbe pensare a una nuova metodologia di azione nel caso in cui il controlaterale emmetrope sviluppasse miopia; una possibilità in questo caso potrebbe essere la correzione di quest'ultimo con una lente che non rallenti la progressione della miopia in questo occhio, in modo da permettere al bulbo di allungarsi fino a ridurre in questo modo l'anisometropia.

In conclusione, gli studi analizzati hanno dimostrato che l'ortocheratologia potrebbe essere la correzione ideale in bambini anisotropi con miopia bilaterale. Ma può essere altrettanto efficace anche nei casi di miopia unilaterale, in quanto può bilanciare l'acuità visiva nei due occhi, controllare la progressione miopica e ridurre il valore di anisometropia. In quest'ultimo caso, però, gli studi hanno dimostrato che l'ortocheratologia monoculare non è in grado di prevenire lo sviluppo di miopia anche nel controlaterale; pertanto si

potrebbe pensare ad un trattamento che permetta a quest'occhio di allungarsi in modo da ridurre il più possibile le differenze interoculari.

Bibliografia

1. Jun-Kang Si, Kai Tang, Hong-Sheng Bi, Da-Dong Guo, Jun-Guo Guo, and Xing-Rong Wang, *Orthokeratology for Myopia Control: A Meta-analysis*, 2015.
2. Wildsoet C. F., Chia A., Cho P., Guggenheim J. A., Polling J. R., Read S., et al. *IMI – Interventions Myopia Institute: Interventions for Controlling Myopia Onset and Progression Report*, 2019.
3. Meng Guan, Weijia Zhao, Yu Geng, Yang Zhang, Jia Ma, Zonghan Chen, Mingqian Peng, Yan Li, *Changes in axial length after orthokeratology lens treatment for myopia: a meta-analysis*, 2020.
4. Gabai Andrea, Marco Zeppieri, *Anisometropia*, 2022.
5. Rossetti, Gheller, *Manuale di optometria e contattologia*, 2003.
6. Nunes A., Batista M., Pedro M., *Prevalence of anisometropia in children and adolescents*, 2022.
7. Deng L., Gwiazda J.E., *Anisometropia in children from infancy to 15 years*. 2012.
8. Zipei J., Meixiao S., Ruozhong X. et al., *Interocular evaluation of axial length and Retinal thickness in people with myopic anisometropia*, 2013.
9. Xie R., Zhou X. T., Lu F., et al., *Correlation between myopia and major biometric parameters of the eye: A retrospective clinical study*, 2009.
10. Luo H. D., Gazzard G., Fong A., et al. *Myopia, axial length, and OCT characteristics of the macula in Singaporean children*, 2006.
11. Stephen J. V., Pauline C. et al., *CLEAR-Orthokeratology*, 2021.
12. Niti A. N., Berntsen D. A., *Optical changes and visual performance with orthokeratology*, 2020.
13. Mountford J, Ruston D, Dave T, *Orthokeratology: principles and practice*, 2004.
14. Morgan P. B., Efron N., Woods C. et al., *International survey of orthokeratology contact lens fitting*, 2019.
15. Sun Y., Fan X., Ting Z. et al., *Orthokeratology to Control Myopia Progression: A Meta-Analysis*, 2015.
16. Hiraoka T., Kakita T., Okamoto F. e Oshika T., *Influence of Ocular Wavefront Aberrations on Axial Length Elongation in Myopic Children Treated with Overnight Orthokeratology*, 2015.
17. Tsai H. R., Wang J. H., Cheng J. C., *Effect of orthokeratology on anisometropia control: A meta-analysis*, 2021.
18. Zhang Y., Chen Y., *Effect of orthokeratology on axial length elongation in Anisomyopic children*, 2018.
19. Weiwei Lu, Wanqing J., *Clinical observations of the effect of orthokeratology in children with myopic anisometropia*, 2020.
20. Lum E., *Progressive anisometropia and orthokeratology: a case report*, 2017.

21. Zhong Y., Li K., Wu Q., Liu F., *Orthokeratology lens for management of myopia in anisometropic children: a controlateral study*, 2019.
22. Tsai W., Wang J., Chiu C., *A comparative study of orthokeratology and low-dose atropine for the treatment of anisomyopia in children*, 2020.
23. Stokkermans T. J., Sherry H. D., *Aniseikonia*, 2022.
24. South. J., Gao T., Collins A., Lee A., Turuwhenua J., Black J., *Clinical Aniseikonia in Anisometropia and Amblyopia*, 2020.
25. Vincent S. J., Collins M. J., Read S. A., Carney L. G., *Myopic anisometropia: ocular characteristics and eetiological considerations*, 2014.
26. Singson. C. K. K., Sieu K. K., Pauline K., *Changes in aniseikonia of an axial anisometrope at various stages of orthokeratology lens wear*, 2019.
27. SchaperO M., *Aniseikonia due to changes in corneal curvature caused by a dendritic corneal ulcer, a case report*, 1959.
28. Pointer J. S., Gilmartin B., *Clinical characteristics of unilateral myopic anisometropia in a juvenile optometric practice population*, 2004.
29. Wang Q., Naidu R.K, Qu X., *The use of rigid gas permeable contact lenses in children with myopic amblyopia: a case series*, 2018.
30. Fu A. C., Qin J. et al., *Effects of orthokeratology lens on axial length elongation in unilateral myopia and bilateral myopia with anisometropia children*, 2020.
31. Zhang K. Y., Lyu H. B., Yang. J. R., Qiu W. Q., *Efficacy of long-term orthokeratology treatment in children with anisometropic myopia*, 2022.
32. Cheung S. W., Cho P., Fan D., *Asymmetrical increase in axial length in the two eyes of a monocular orthokeratology patient*, 2004.
33. Long W., Li Z. et al., *Pattern of axial lenght growth in children myopic anisometropes with orthokeratology treatment*, 2020.
34. Chen Y., Zheng C., et al. *Assessing the efficacy of myopia control in monocular orthokeratology treate unilateral myopic children*, 2022.