



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea Triennale in
Ottica e Optometria
Classe L-30

TESI DI LAUREA

*Concordanza e discordanza tra sintomi e
segni di occhio secco e uso di lenti a
contatto associato a ad occhio secco*

Relatore

Prof. Andrea Leonardi

Laureando

Lisa Santolin

n° matr.1143727

Anno Accademico 2018 / 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea Triennale in
Ottica e Optometria
Classe L-30

TESI DI LAUREA

*Concordanza e discordanza tra sintomi e
segni di occhio secco e uso di lenti a
contatto associato a ad occhio secco*

Relatore

Prof. Andrea Leonardi

Laureando

Lisa Santolin

n° matr.1143727

Anno Accademico 2018 / 2019

Indice

INTRODUZIONE.....	1
1. Definizione di occhio secco	3
1.1 Superficie oculare come sistema.....	3
1.2 Classificazione dell'occhio secco	5
1.3 Cenni di fisiologia corneale	12
1.3.1 Secrezione lacrimale e composizione.....	13
1.4 Ruolo delle disfunzioni delle ghiandole di Meibomio nell'occhio secco.....	15
2. Analisi dei sintomi alla base dell'occhio secco	19
2.1 Meccanismi alla base dei sintomi	19
2.1.1 Iperosmolarità del film lacrimale	19
2.1.2 Instabilità del film lacrimale	21
2.1.3 Circolo vizioso dell'occhio secco	22
2.2 Test oggettivi per la diagnosi di occhio secco	24
2.2.1 Tempo di rottura del film lacrimale (BUT).....	24
2.2.2 Tempo di rottura non invasivo (NIBUT)	25
2.2.3 Osmolarità.....	26
2.2.4 Tasso di evaporazione lacrimale	26
2.2.5 Menisco lacrimale	27
2.2.6 Schirmer test	28
2.2.7 Test del filo rosso di fenolo.....	28
2.2.8 Ferning Test	28
2.3 Questionari per la diagnosi di occhio secco	30
2.3.1 OSDI	30
2.3.2 Mc Monnies Dry Eye History Questionnaire.....	30

2.3.3 Dry Eye Questionnaire (DEQ) e Contact Lens DEQ	31
2.3.4 IDEEL (Impact of Dry Eye on Everyday Living)	31
2.3.5 National Eye Institute's Visual Function Questionnaire	31
2.4 Gestione e trattamento	32
2.4.1 Tecniche diagnostiche per la valutazione dell'inflammazione	36
2.4.2 Staining della superficie corneale	39
3. Relazione tra sintomi e segni di occhio secco.....	43
3.1 Associazione tra test soggettivi ed esami clinici.....	44
3.1.1 Correlazione tra il punteggio del questionario OSDI e test oggettivi	47
3.2 Ipotesi per spiegare la scarsa correlazione tra sintomi e segni di occhio secco ..	53
3.3 Età come fattore di rischio di occhio secco.....	54
3.4 Impatto dell'occhio secco su acuità visiva e sensibilità al contrasto	56
3.5 Ruolo potenziale dei meccanismi nervosi nell'occhio secco	58
4. Applicazione di lenti a contatto associata ad occhio secco	63
4.1 Occhio secco associato alle lenti a contatto (CLADE)	67
4.2 Acido ialuronico e applicazioni in contattologia	74
4.3 Focus su un'indagine di occhio secco condotta su portatori di lenti a contatto .	78
CONCLUSIONE	85
BIBLIOGRAFIA	91

INTRODUZIONE

L'obiettivo dell'elaborato sarà quello di definire la sindrome di occhio secco e la sua classificazione, identificare i test usati per diagnosticare e monitorare la sindrome, presentare le modalità atte a garantire una diagnosi differenziale di occhio secco scongiurando la presenza di comorbidità ovvero, in ambito medico, la copresenza di diverse patologie in un unico individuo. ⁽¹⁾ Nonostante i notevoli progressi legati alla maggior competenza diagnostica, un'accurata diagnosi di occhio secco risulta impegnativa data la vasta gamma di sintomi e il fatto che spesso i cambiamenti e i segni non corrispondano ai sintomi riportati dal paziente. Inoltre, alla base della difficoltà diagnostica vi è anche la mancanza di una valutazione clinica affidabile, unica ed inequivocabile.

Vi è un'ampia disponibilità di test dedicati alla valutazione dei segni relativi alla sindrome di *dry eye* e alla differenziazione tra test per quantificare la produzione e stabilire la qualità del film lacrimale e quelli per stadiare l'integrità della superficie oculare. Tuttavia, l'eterogeneità dei sintomi rende complessa sia l'individuazione della problematica tramite l'osservazione dei segni, poiché non vi è una corrispondenza lineare tra segni e sintomi, sia la diagnosi e la gestione della sindrome di occhio secco a causa della mancanza di un test univoco che permetta un'accurata valutazione della progressione e della risposta all'eventuale trattamento ritenuto idoneo. ⁽²⁾

Questo elaborato mira ad una revisione sistematica della letteratura relativa allo studio della relazione tra sintomi e segni di *dry eye* poiché la mancanza di corrispondenza può avere un impatto significativo sia sulla diagnosi sia sulla gestione del trattamento. In particolare, sono stati selezionati diversi studi a dimostrazione della scarsa e spesso inconsistente correlazione tra segni e sintomi rendendo necessario, in fase clinica, l'utilizzo di un insieme di test diagnostici per evitare che i risultati di un test eseguito singolarmente risultino fuorvianti. ⁽²⁾

Inoltre, si passeranno in rassegna i motivi per cui il *discomfort* e la secchezza rientrano tra le prime ragioni di intolleranza e *drop out* delle lenti a contatto. Infatti, il materiale, il design, la bagnabilità e il coefficiente di frizione delle lenti a contatto possono avere un'incidenza significativa legata al CLADE (Contact Lens-Associated Dry Eye Disease). Sebbene, gli effetti delle proprietà delle lenti a contatto sulla superficie oculare non siano ancora chiari. ⁽³⁾

Nel corso dell'esposizione si intende fornire una linea guida che non vuole sostituirsi alla valutazione e al giudizio clinico di esperti, la nuova definizione di occhio secco presentata in occasione del Workshop Internazionale dell'Occhio Secco ha come obiettivo quello di fornire una linea guida ragionevole per la terapia. La definizione è strutturata in tre parti principali, prende le mosse dall'eziopatogenesi atta a illustrare le varie cause di occhio secco, la seconda parte pone l'accento sul meccanismo patogenetico e mostra come le diverse cause di occhio secco possano interagire tra loro e aggravare altre concause come parte di un circolo vizioso. Infine, l'ultima parte illustra uno schema di classificazione della severità dell'occhio secco. ⁽⁴⁾

DISCLAIMER

Lo scritto non ha valore dimostrativo né divulgativo ma puramente analitico. Tutte le informazioni sono ottenute da fonti ritenute attendibili e consultabili autonomamente poiché presenti nella Bibliografia in coda all'elaborato.

1. Definizione di occhio secco

La definizione di occhio secco presentata e rivisitata dal Comitato Definizione e Classificazione in occasione del National Eye Institute (NEI)/ Industry Dry Eye Workshop recita: “L’occhio secco è una malattia multifattoriale della superficie oculare caratterizzata dalla perdita di omeostasi del film lacrimale accompagnata da sintomi oculari in cui l’instabilità lacrimale, l’iperosmolarità, l’infiammazione e il danneggiamento della superficie oculare e le anomalie neurosensoriali giocano un ruolo eziologico fondamentale.” In particolare, si identifica come disturbo dell’unità funzionale lacrimale, ovvero un sistema integrato che comprende le ghiandole lacrimali, la superficie oculare (cornea, congiuntiva e ghiandole di Meibomio), palpebre, nervi sensoriali e motori. ⁽⁴⁾

1.1 Superficie oculare come sistema

L’unità funzionale lacrimale è deputata al controllo dei principali componenti del film lacrimale in modo regolato ed è un sistema sensibile alle influenze endocrine, corticali e ambientali. (Fig.1)

In particolare, il funzionamento di tale sistema ha come incipit le fibre sensoriali trigeminali che provengono dalla superficie oculare e raggiungono il nucleo salivare superiore pontino, da qui partono le fibre efferenti e attraverso il nervus intermedius giungono al ganglio pterigopalatino da dove prendono le mosse le fibre post gangliari che terminano nella ghiandola lacrimale, nel nasofaringe e nei vasi sanguigni dell’orbita. Il riflesso dell’ammicciamento è controllato da un’altra via neurale grazie alle fibre afferenti trigeminali e le fibre afferenti somatiche del VII nervo cranico. Inoltre, si registra una ricca innervazione simpatica degli epitelii e del sistema vascolare delle ghiandole e della superficie oculare. ⁽⁴⁾

In occasione del congresso International Dry Eye Workshop del 2017 (DEWS) è stato sottolineato come gli epitelii corneali e congiuntivali siano in continuità per mezzo degli epitelii dei dotti con gli epitelii degli acini delle ghiandole lacrimali principali e accessorie e delle ghiandole di Meibomio che a loro volta, originano da invaginazioni specializzate della superficie oculare. Il continuum di tali epitelii è inoltre dimostrato dal fatto che hanno la stessa derivazione embriologica. Tale concetto è stato definito Sistema della Superficie Oculare. ⁽⁵⁾

La stabilità del film lacrimale costituisce una delle prerogative di un occhio in assenza di *dry eye*, tuttavia tale stabilità risulta fragile e viene meno nel caso in cui si creino delle interazioni fallaci tra le variabili responsabili di tale stabilizzazione. Nello specifico, è minacciata da una ridotta secrezione di lacrime e da un'alterazione della loro composizione.

Per quanto concerne l'infiammazione della superficie oculare quest'ultima viene spesso valutata come una delle conseguenze della disfunzione secretoria cronica. Tende a manifestarsi in un primo momento come un'azione compensatoria ma con il tempo di rivela un vero e proprio fattore di maggior instabilità lacrimale. ⁽⁶⁾

Dunque, la sindrome di occhio secco si presenta come una condizione complessa, eterogenea, multifattoriale caratterizzata dall'infiammazione della superficie oculare, delle ghiandole lacrimali e caratterizzata dalla conseguente riduzione della qualità/quantità lacrimale. La prevalenza dell'occhio secco è significativa e varia dal 5% al 33% della popolazione adulta a livello mondiale. ⁽⁴⁾

La sindrome di *dry eye* è considerata una patologia sintomatica e molti pazienti riferiscono situazioni di irritazione oculare, sensazione pungente, secchezza, affaticamento oculare, fluttuazioni visive. Tale sintomatologia può condurre ad un danneggiamento funzionale significativo che si ripercuote sull'efficacia delle attività quotidiane, sociali, sulla qualità della vita e la produttività dei soggetti interessati dalla problematica.

Per tali ragioni, un'analisi attenta e puntuale degli aspetti chiave della sindrome di occhio secco risulta essere una necessità che non può essere procrastinata data la sua sempre maggior incidenza all'interno della società.

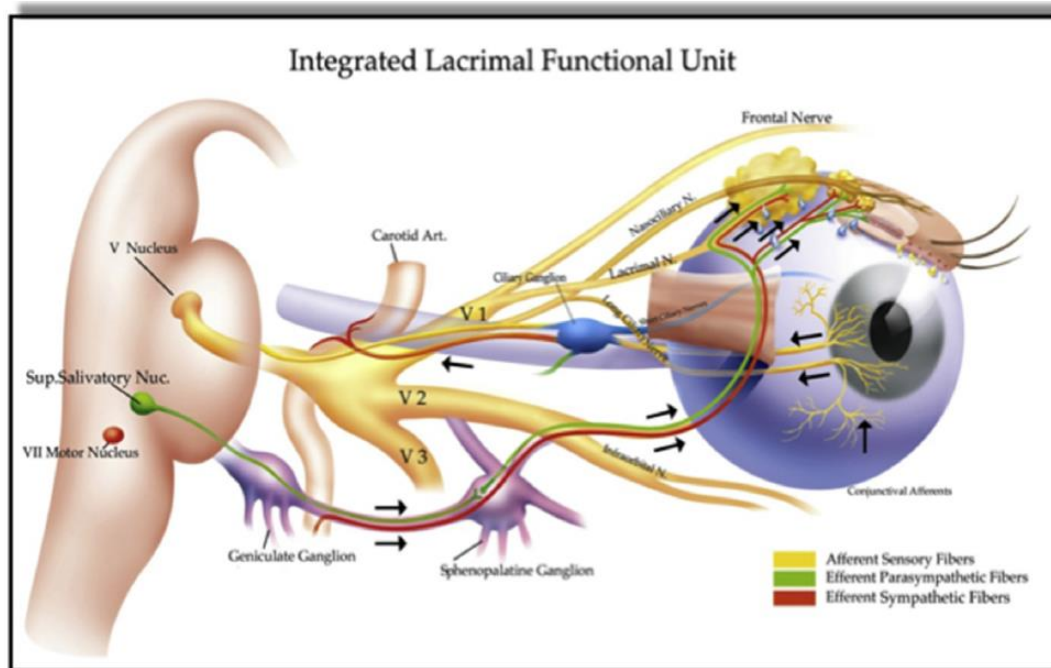


Fig. 1 Unità funzionale lacrimale. Tratta da: Anthony J. Bron, FRCOph, FMedSci, Cintia S. de Paiva, MD, PhD, Sumil K. Chauhan, DVM, PhD, Stefano Bonini, MD, Eric E. Gabison, MD, Sandeep Jain, MD, Erich Knop, MD, PhD, Maria Markoulli, PhD, MOptom, Yoko Ogawa, MD, Victor Perez, MD, Yuichi Uchino, MD, PhD, Norihiko Yokoi, MD, PhD, Driss Zoukhri, PhD, David A. Sullivan, PhD, TFOS DEWS II pathophysiology report, Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2017;

1.2 Classificazione occhio secco

Per quanto concerne la classificazione di occhio secco il Sottocomitato Definizione e Classificazione ha attuato una revisione sistematica sulla base della letteratura scientifica più recente per giungere ad una maggiore consapevolezza e conoscenza dei fattori che caratterizzano e contribuiscono allo sviluppo dell'occhio secco.

Si ritiene necessario sottolineare, prima di procedere nella trattazione, che spesso i criteri di classificazione non sono necessariamente adatti nella diagnosi e possono condurre ad un'errata classificazione in particolar modo negli stadi iniziali. Dunque, per stabilire una diagnosi risulta indispensabile la valutazione di un clinico esperto. ⁽⁷⁾

La prima parte della definizione rivisitata fa riferimento alle cause eziologiche. ⁽⁴⁾ (Fig.2)

In primo luogo, si evidenzia l'influenza dell'ambiente che può aumentare il rischio di sviluppare la sindrome di occhio secco. L'ambiente si suddivide in milieu interieur che include le variazioni fisiologiche individuali come la

riduzione del tasso di ammiccamento, l'apertura palpebrale massima nelle varie posizioni di sguardo, l'invecchiamento, il basso livello di androgeni e l'uso di farmaci sistemici quali antistaminici, β -bloccanti, antispastici, diuretici e alcuni farmaci psicotropi e milieu exterieur relativo alle condizioni dell'ambiente esterno come scarsa umidità, vento forte e ambiente professionale.

Il milieu interieur pone l'accento sulle condizioni fisiologiche peculiari di un individuo che possono influenzare il rischio di occhio secco. A titolo esemplificativo un soggetto normale può avere una riduzione della frequenza di ammiccamento normale o può essere rallentato per ragioni comportamentali o psicologiche. Come conseguenza ad un rallentamento del tasso di ammiccamento si ha un incremento dell'intervallo di ammiccamento causando un aumento dell'evaporazione. ⁽⁸⁾

Allo stesso modo, l'ampiezza della rima palpebrale varia tra individui e in funzione del gruppo etnico di appartenenza o ancora nelle varie posizioni di sguardo. Di conseguenza, la perdita evaporativa aumenta con l'ampiezza della rima palpebrale.

Anche gli ormoni sessuali esercitano un ruolo di spicco, come testimoniato da numerose evidenze presenti in letteratura, nell'eziologia dell'occhio secco. In generale, si sottolinea come bassi livelli di androgeni e alti livelli di estrogeni siano considerati fattori di rischio. Infatti, gli androgeni, biologicamente attivi favoriscono la funzione delle ghiandole di Meibomio e delle ghiandole lacrimali. ⁽⁹⁾ A testimonianza di quanto esposto, è stata riscontrata una significativa riduzione di androgeni nella sindrome di occhio secco con disfunzione delle ghiandole di Meibomio e nelle donne affette da sindrome da totale insensibilità agli androgeni dove si ha un aumento dei segni e dei sintomi dell'occhio secco associati a disfunzione delle ghiandole di Meibomio e delle cellule caliciformi mucipare. ⁽¹⁰⁾ Inoltre, il sesso femminile e la terapia estrogenica post menopausa sono importanti fattori di rischio per l'occhio secco.

Sempre all'interno del milieu interieur si possono annoverare la riduzione di secrezione lacrimale secondaria all'uso di farmaci sistemici, l'età insieme alla diminuzione del volume e del flusso lacrimale, l'aumento dell'osmolarità, la diminuzione della stabilità del film lacrimale e le alterazioni nella composizione

della componente lipidica secreta dalle ghiandole di Meibomio sono associati alle variazioni fisiologiche che possono predisporre all'occhio secco.

In relazione al milieu exterieur possono rappresentare fattori di rischio la perdita evaporativa della componente acquosa lacrimale che aumenta in condizioni di ridotta umidità come per esempio in circostanze particolari create dall'aria condizionata, durante i viaggi aerei o in altri ambienti artificiali. Similmente, l'evaporazione lacrimale subisce un incremento con l'esposizione al vento forte.

Un altro fattore di rischio significativo riguarda i videoterminalisti per i quali il fattore professionale può rappresentare un rischio di occhio secco come conseguenza di una diminuzione del tasso di ammiccamento. ⁽¹¹⁾

La classificazione prosegue identificando diversi sottotipi di occhio secco in funzione delle cause eziologiche. Tuttavia, è opportuno sottolineare come l'occhio secco si possa verificare in ciascun sottogruppo. Le diverse tipologie eziologiche, però, non si escludono reciprocamente creando un circolo vizioso di interazioni con la possibilità di amplificare la sindrome. È stato evidenziato come l'occhio secco causato da uno dei principali sottotipi possa poi coesistere o addirittura convergere con eventi che causano l'occhio secco mediante un altro meccanismo d'azione.

Nello specifico, risulta rappresentativo di un circolo vizioso innescato il caso per cui tutte le forme di occhio secco causano la perdita delle cellule caliciformi mucipare. Ciò a sua volta contribuisce alla perdita della stabilità del film lacrimale, a danni della superficie oculare, alla perdita della componente acquosa, a sintomi derivanti dalla mancanza di lubrificazione e ad eventi infiammatori delle superficie oculare. ⁽¹¹⁾

Tra le cause eziologiche rientra la ridotta produzione lacrimale legata all'insufficienza della secrezione lacrimale per la quale si riconoscono due sottotipi ovvero l'occhio secco associato alla sindrome di Sjogren e l'occhio secco non associato alla sindrome di Sjogren.

L'occhio secco da riduzione di produzione lacrimale causa iperosmolarità lacrimale poiché, nonostante l'evaporazione della componente acquosa lacrimale dalla superficie oculare sia normale, è presente un volume ridotto di lacrime.

Nello specifico, la sindrome di Sjogren è una malattia autoimmune che colpisce tra l'altro le ghiandole salivari e lacrimali.

Le ghiandole lacrimali e salivari sono infiltrate da cellule T che provocano la morte delle cellule acinari e canalicolari e la conseguente iposecrezione delle lacrime e della saliva. ⁽⁷⁾

L'attivazione dell'infiammazione nelle ghiandole comporta l'espressione di autoantigeni sulla superficie delle cellule epiteliali e il richiamo di specifiche cellule T CD4 e CD8. Inoltre, un blocco neurosecretorio amplifica l'iposecrezione. Tale blocco, potenzialmente reversibile, è causato dagli effetti di citochine infiammatorie rilasciate localmente o in presenza di anticorpi circolanti diretti contro i recettori muscarinici all'interno delle ghiandole.

La sindrome di Sjogren si suddivide a sua volta in primaria e secondaria.

- SS Primaria: consiste nella presenza di ADDE (*Aqueous Deficient Dry Eye*) in combinazione con sintomi di bocca secca, presenza di autoanticorpi, ridotta secrezione salivare e risultato positivo alla biopsia di una ghiandola salivare minore;
- SS Secondaria: combina le caratteristiche della SS primaria con le caratteristiche di una malattia connettivale autoimmune come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica, la sclerosi biliare. ⁽¹²⁾

Tuttavia, i precisi fattori scatenanti che portano al danno ghiandolare autoimmune non sono noti ma i fattori di rischio includono caratteri genetici, lo stato degli androgeni e l'esposizione ad agenti ambientali. Inoltre, fattori nutrizionali come un'insufficienza di assunzione di Omega-3 e altri acidi grassi polinsaturi è stata riscontrata in pazienti affetti da SS. ⁽¹³⁾

Infine, la frequenza dell'MGD è maggiore nei pazienti con SS rispetto alla popolazione priva di SS, quindi un deficit dello strato lipidico è considerato un fattore che probabilmente può contribuire all'occhio secco causando un eccesso evaporativo. ⁽¹⁴⁾

Le cause dell'occhio secco non associato alla sindrome di Sjogren sono da ricercare nelle insufficienze primarie della ghiandola lacrimale principale le forme più comuni sono: l'occhio secco legato all'età, infatti esistono correlazioni

significative legate all'età con l'evaporazione, il volume, il flusso e l'osmolarità delle lacrime e l'alacrimia congenita, o nelle insufficienze secondarie quali infiltrazioni delle ghiandole lacrimali, tra le infiltrazioni infiammatorie vi sono sarcoidosi, linfoma, AIDS, ablazione della ghiandola lacrimale parziale o completa o ancora denervazione della ghiandola lacrimale.

Vi è poi la possibilità di un'ostruzione dei dotti delle ghiandole lacrimali principali, palpebrali, accessorie come in specifiche circostanze quali tracoma, ustioni chimiche e termiche, pemfigoide cicatriziale o ancora un'iposecrezione riflessa e l'assunzione di farmaci sistemici. In questi disturbi non è raro che la cicatrizzazione congiuntivale causi una MGD cicatriziale ostruente. Inoltre, la deformità della palpebra influenza la diffusione del film lacrimale agendo sulla chiusura e sulla dinamica delle palpebre.

Un'altra causa di ridotta produzione lacrimale che rientra nelle cause di occhio secco non associato a sindrome di Sjogren riguarda l'iposecrezione riflessa come conseguenza del blocco sensoriale riflesso. La secrezione lacrimale è dovuta ad un impulso sensoriale trigeminale derivante dai canali nasolacrimali e dall'occhio. Al momento dell'apertura dell'occhio si verifica un aumento dell'impulso sensoriale riflesso per l'esposizione della superficie oculare all'ambiente esterno. Nel caso in cui si registri una riduzione dell'impulso sensoriale proveniente dalla superficie oculare si pensa che possa essere considerato un fattore in grado di promuovere l'insorgenza dell'occhio secco agendo attraverso due ipotetici meccanismi: diminuendo la secrezione lacrimale riflessa e riducendo la frequenza di ammiccamento e quindi aumentando la perdita per evaporazione.

Tra le cause della perdita sensoriale oculare si possono prendere in considerazione: cause infettive come cheratite da Herpes Simplex, Herpes Zoster oftalmico, chirurgia corneale per esempio a seguito di incisioni limbari, cheratoplastica, chirurgia refrattiva (PRK, LASIK, KR), di cheratite neurotrofica, dopo l'assunzione di farmaci topici, medicazioni sistemiche (β -bloccanti, farmaci atropino-simili) e infine, altre cause come l'uso cronico di lenti a contatto, diabete mellito e invecchiamento.

La seconda categoria è rappresentata dall'occhio secco da aumentata evaporazione. Quindi, in presenza di una normale funzione secretoria lacrimale

l'occhio secco può derivare da un eccesso di evaporazione della componente acquosa.

Le cause possono essere intrinseche cioè legate ad un'alterazione della struttura o dinamica palpebrale oppure estrinseche, dovute ad un disturbo che porta ad un'aumentata esposizione della superficie oculare.

Tra le cause intrinseche rientrano la disfunzione delle ghiandole di Meibomio, condizione di ostruzione delle ghiandole di Meibomio, che rappresenta la causa più comune di occhio secco.

Si possono, inoltre, annoverare i disturbi dell'apertura e chiusura palpebrale o cinetica palpebra-bulbo. L'aumento dell'ampiezza della rima palpebrale è associato ad una maggiore esposizione della superficie oculare ed è correlato ad una maggior evaporazione del film lacrimale. In particolare, in alcune attività specifiche che richiedono lo sguardo rivolto verso l'alto si verifica una maggior esposizione della superficie oculare, si veda a titolo esemplificativo il gioco del biliardo dove la testa è inclinata verso il basso e gli occhi si dirigono, al contrario, verso l'alto. Inoltre, cause accertate di occhio secco includono malformazioni palpebrali o alterazioni che provocano una chiusura incompleta. In tali casi si ha la medesima conseguenza, un'aumentata esposizione della superficie oculare. ⁽¹⁵⁾

Anche la riduzione dell'ammiccamento può comportare la secchezza della superficie oculare proprio perché dilata il periodo durante il quale la superficie oculare rimane esposta e quindi non lubrificata. ⁽¹⁶⁾

Tra le cause estrinseche vi sono, in generale, disordini della superficie oculare con conseguente imperfetta umidificazione della superficie, rottura precoce del film lacrimale, iperosmolarità lacrimale che possono, infine, condurre all'occhio secco. Le cause si possono individuare nell'insufficienza di vitamina A (xerofthalmia). Si ricorda che la vitamina A è indispensabile per lo sviluppo delle cellule caliciformi mucipare nelle membrane mucose e per l'espressione delle mucine. In caso di deficit di vitamina A si ha: instabilità del film lacrimale con una caratteristica rottura precoce. Se il danno da insufficienza di vitamina A interessa gli acini della ghiandola lacrimale potrebbe crearsi una condizione di occhio secco con riduzione della produzione lacrimale.

Sempre tra le cause estrinseche rientrano i farmaci topici e conservanti, tra i quali il più comune è il conservante BAK (*Cloruro di Benzalconio*) con conseguenti cheratite epiteliale puntata e danni alle cellule epiteliali superficiali.

Inoltre, l'uso, divenuto sempre più capillare, di questionari atti a identificare i sintomi dell'occhio secco nei portatori di lenti a contatto ha permesso di porre in evidenza il fatto che circa il 50% dei portatori di lenti a contatto lamenta sintomi di secchezza oculare con una probabilità aumentata di 12 volte rispetto agli emmetropi e di 5 volte rispetto ai portatori di occhiali di riferire i sintomi di occhio secco. ⁽¹⁷⁾

Per concludere, esistono diverse testimonianze circa l'influenza di varie malattie croniche della superficie oculare sulla destabilizzazione del film lacrimale. Si veda per esempio l'allergia oculare. Le congiuntiviti allergiche, le congiuntiviti allergiche stagionali, le cheratocongiuntiviti primaverili e le cheratocongiuntiviti atopiche sono caratterizzate da un meccanismo generale che conduce alla malattia. Nello specifico, si tratta dell'esposizione ad antigeni che porta alla degranolazione mediata delle mastcellule IgE con rilascio di citochine infiammatorie. Come conseguenze si hanno la stimolazione della secrezione delle cellule caliciformi e perdita delle mucine di membrana, la morte delle cellule epiteliali superficiali corneali e congiuntivali. ⁽¹⁸⁾ L'irregolarità della superficie corneale, ovvero la presenza di una cheratite puntata superficiale, e congiuntivale possono condurre all'instabilità del film lacrimale e alla secchezza oculare tipica dell'allergia dovuta al danno della superficie che causa il rilascio di mediatori infiammatori. Ciò porta ai sintomi allergici e alla stimolazione riflessa delle ghiandole lacrimali. ⁽¹⁹⁾

Dopo aver passato in rassegna le caratteristiche peculiari legate alla classificazione della sindrome di occhio secco risulta comprensibile l'importanza rivestita dal mantenimento della fisiologia corneale.

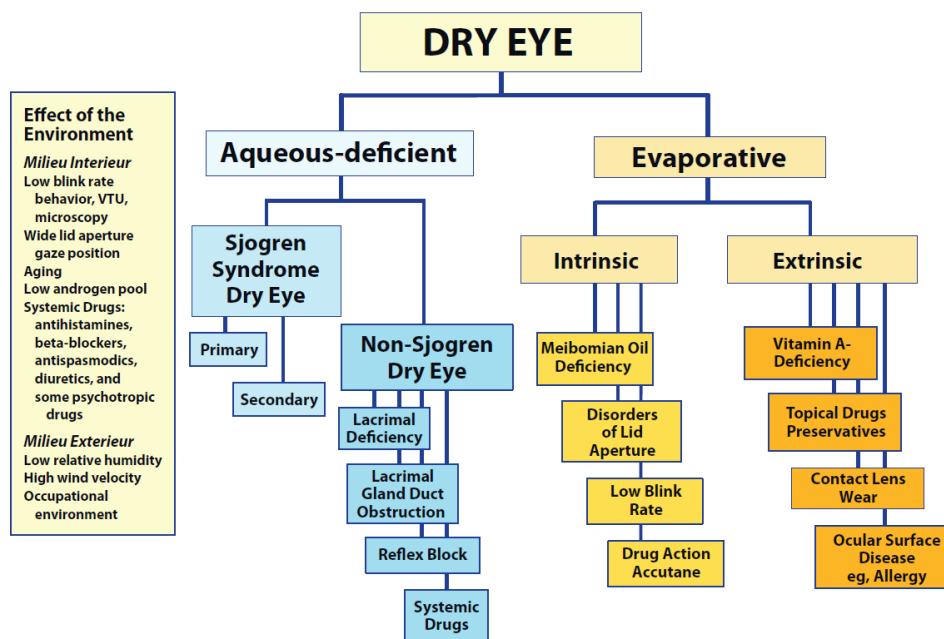


Fig.2 Classificazione sindrome dry eye. Tratta da:

Jennifer P. Craig, MCOptom, PhD, Kelly K. Nichols, OD, PhD, Esen K. Akpek, MD, Barbara Caffery, OD, PhD, Harminder S. Dua, MD, PhD, Choun-Ki Joo, MD, PhD, Zuguo Liu, MD, PhD, J. Daniel Nelson, MD, Jason J. Nichols, OD, PhD, Kazuo Tsubota, MD, PhD, Fiona Stapleton, MCOptom, PhD. DEWS. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;

1.3 Cenni di fisiologia corneale

La superficie oculare è costituita dall' epitelio che riveste la cornea, il bulbo anteriore, i tarsi e si estende sino alle giunzioni mucocutanee dei margini palpebrali. L'idratazione della superficie è garantita dal film lacrimale che la lubrifica in modo costante e fornisce un film integro. Le componenti del film sono secrete dalle ghiandole lacrimali con il contributo aggiuntivo proveniente dalla congiuntiva che comprende le ghiandole di Meibomio e le cellule di goblet.

La superficie oculare quando l'occhio è aperto è costantemente soggetta a stress e ad un processo di essiccazione tramite l'evaporazione lacrimale. Tuttavia, la superficie oculare risulta protetta dalla presenza di meccanismi omeostatici che regolano la secrezione e la distribuzione lacrimale in risposta a segnali specifici della superficie oculare. Un ruolo fondamentale, nell'ambito dell'unità funzionale lacrimale, è esercitato dagli impulsi sensoriali provenienti dalla superficie oculare che mirano al mantenimento della secrezione lacrimale basale. Si deduce, quindi, l'importanza dell'integrità della fisiologia corneale nell'ambito della gestione della sindrome di occhio secco. ⁽²⁰⁾

La stimolazione alla secrezione della ghiandola lacrimale principale è dovuta in parte all'arco riflesso che ha origine dalla superficie oculare. Tuttavia, si ha un contributo anche da parte di un input trigeminale proveniente dalla mucosa nasale.

⁽²¹⁾ I nocicettori polimodali corneali sono le fibre sensoriali principali atti a fornire l'input alla secrezione lacrimale. Queste fibre nervose rilasciano segnali ai nuclei trigeminali spinali dove l'informazione è processata e trasmessa ai nuclei salivari superiori del tegmentum pontino. Il riflesso dell'ammiccamento, conosciuto anche riflesso trigemino-facciale è di cruciale importanza per la secrezione e la funzione lacrimale. Inoltre, l'ammiccamento stimola il rilascio di lipidi dalle ghiandole di Meibomio e rifornisce il film lacrimale a partire dal menisco inferiore. ⁽²²⁾

Qualsiasi patologia o danno a livello dell'Unità del film lacrimale relativi ai nervi sensoriali afferenti, ai nervi motori e autonomi efferenti e alle ghiandole delle secrezioni lacrimali possono minare il delicato equilibrio che permette la stabilità del film lacrimale portando ad instabilità del film lacrimale, difetti di bagnabilità e stress iperosmolare con conseguenti danni meccanici, osmotici e immunoinfiammatori della superficie oculare, aumentata frizione e irritazione meccanica cronica della superficie oculare. Come conseguenza si ha l'innesto di un circolo vizioso che si presenta come una catena di eventi infiammatori e danni della superficie che caratterizzano la sindrome.

1.3.1 Secrezione lacrimale e composizione

La stabilità del film lacrimale, condizione dell'occhio normale, risulta minacciata da una ridotta secrezione lacrimale, clearance e da un'alterazione nella composizione delle lacrime. Di qui, l'eventuale infiammazione della superficie oculare rappresenta una conseguenza secondaria. Infatti, la secrezione lacrimale è un processo complesso e multifattoriale.

Il sistema della superficie oculare ha tra gli obiettivi primari quello di assicurare che il film pre-corneale sia sufficiente in termini di qualità e quantità per mantenere una visione ottimale.

Lo strato acquoso del film lacrimale è prodotto dalla ghiandola lacrimale principale e dalle ghiandole lacrimali accessorie. Tuttavia, diversi studi affermano che può esistere un'adeguata secrezione lacrimale anche in assenza della ghiandola lacrimale superficiale. ⁽²³⁾

La ghiandola lacrimale principale è classificata come ghiandola tubulo acinosa costituita primariamente da acini, dotti e cellule mioepiteliali. Inoltre, è costituita da cellule immuni che occupano lo spazio interstiziale ovvero: plasma cellule, cellule B e T, cellule dendritiche, macrofagi e mast cellule.

Le cellule acinose sono distribuite in lobuli attorno ad un lume centrale con giunzioni del tipo tight junctions che circondano ogni cellula. Tale configurazione permette la secrezione unidirezionale, dalla base verso l'apice, di acqua, elettroliti, proteine e mucine. Molte tra le proteine secrete hanno fattori di crescita o proprietà battericide cruciali per la salute della superficie oculare. La ghiandola lacrimale è innervata dal sistema nervoso parasimpatico e simpatico. Le terminazioni nervose sono localizzate in prossimità delle cellule mioepiteliali, acinose, dei dotti e nei vasi sanguigni e quindi possono controllare una vasta gamma di funzioni della ghiandola lacrimale. Tra i neurotrasmettitori e neuropeptidi rilasciati vi sono: acetilcolina, VIP (vasoactive intestinal peptide) norepinefrina, NPY (neuropeptide Y), sostanza P e CGRP (calcitonin gene related peptide). Ciascun neuromediatore interagisce con specifici recettori presenti sulla superficie delle cellule della ghiandola lacrimale per innescare risposte specifiche. Acetilcolina e norepinefrina costituiscono gli stimoli più potenti per la secrezione di proteine, mucine, acqua ed elettroliti.

Si ricorda anche la capacità delle ghiandole lacrimali di rigenerarsi con un turnover cellulare simile a quello delle ghiandole salivari grazie alla presenza di cellule staminali. ⁽²⁰⁾

Inoltre, la sindrome di *dry eye* può influenzare negativamente la qualità della vita minando le performance di attività quotidiane come leggere, lavorare al computer e guidare. Un ruolo di spicco è svolto dall'interfaccia tra aria e film lacrimale-epitelio corneale che rappresenta circa i due terzi del potere refrattivo oculare. Dunque, un film lacrimale liscio, regolare è essenziale per una visione ottimale. Tale prerogativa richiede l'azione sinergica di varie strutture della superficie oculare, quali, cornea, congiuntiva, ghiandole di Meibomio, ghiandole lacrimali, dotto nasolacrimale, palpebre, ciglia e i sistemi nervoso, endocrino, vascolare e immunitario. ⁽²³⁻²⁴⁾

Le evidenze presentate in occasione del congresso nazionale [NEI] indicano un aumento dell'osmolarità in tutte le forme di occhio secco e la riduzione di alcune

proteine del film lacrimale come lisozima e lattoferrina nel caso di insufficienza della componente acquosa dell'occhio secco. La composizione e distribuzione della componente lipidica delle ghiandole di Meibomio risultano alterate nella sindrome di occhio secco e le proteine bioattive del film lacrimale comprese plasmine, matrice metalloproteinasi (MMPs), molecole difensive subiscono un incremento.

Vi è, inoltre, un aumento delle citochine infiammatorie nell'occhio secco non causato dalla sindrome di Sjogren (NSS) e dovuto alla sindrome di Sjogren (SS) e una riduzione delle MUC5AC nella cheratocongiuntivite secca. ⁽²⁵⁾

Nonostante la vasta gamma di informazioni disponibili sui cambiamenti nella composizione del film lacrimale non è chiara la relazione esistente tra le variazioni nella lacrimazione e le disfunzioni lacrimali associate.

In definitiva, un film lacrimale ottimale è costituito da lipidi, acqua, mucine, proteine, elettroliti e vitamine. Le ghiandole deputate alla secrezione lacrimale insieme alle cellule di goblet dell'occhio e delle palpebre contribuiscono a mantenere una condizione oculare ottimale lubrificando l'occhio, rimuovendo detriti e proteggendo l'occhio da infezioni.

1.4 Ruolo delle disfunzioni delle ghiandole di Meibomio nell'occhio secco

Per quanto concerne l'eziologia e la classificazione di *dry eye*, la più comune causa di occhio secco da aumentata evaporazione lacrimale riguarda la disfunzione delle ghiandole di Meibomio.

Le ghiandole di Meibomio sono ghiandole sebacee, olocrine i cui acini rilasciano l'intero contenuto nel processo di secrezione. Il prodotto secreto viene inviato e conservato in un serbatoio superficiale a livello del margine palpebrale e viene distribuito sul film lacrimale pre-oculare ad ogni ammiccamento.

È opportuno sottolineare che fino all'86% dei pazienti affetti da DED presentano segni di disfunzioni della ghiandola di Meibomio. ⁽²⁶⁾

La definizione riportata dal Rapporto del gruppo di lavoro internazionale sulla disfunzione della ghiandola di Meibomio recita "La disfunzione della ghiandola di Meibomio è un'anomalia cronica e diffusa delle ghiandole di Meibomio, comunemente caratterizzata da ostruzione dei dotti terminali e/o alterazioni

qualitative/quantitative della secrezione ghiandolare. Questo può portare all'alterazione del film lacrimale, sintomi di irritazione oculare, infiammazione clinicamente evidente e patologie della superficie oculare.”⁽²⁷⁾

Inizialmente si delinea come un'alterazione strutturale e funzionale della palpebra che grava sulla distribuzione meccanica della componente lipidica nello strato superficiale del film, in un secondo momento si trasforma in modificazioni patologiche, potenzialmente irreversibili, della ghiandola di Meibomio stessa.⁽²⁸⁾

Tale disfunzione si può classificare in due categorie in base alla secrezione delle ghiandole di Meibomio: a basso deflusso e ad alto deflusso.

La categoria a basso deflusso comprende due sub classificazioni:

- Disfunzione iposecretiva (primaria e secondaria) descrive la condizione di ridotta secrezione da parte delle ghiandole di Meibomio dovuta ad anomalie delle ghiandole senza una notevole ostruzione;
- Ostruttiva dovuta ad un'ostruzione del dotto terminale: cicatriziale quando l'ostruzione del dotto risulta dall'allungamento o restringimento dei dotti terminali, gli orifizi e i dotti associati risultano stirati posteriormente fino al margine della mucosa congiuntivale. Ciò può avvenire primariamente o secondariamente a patologie quali tracoma, pemfigoide, eritema multiforme, rosacea. Nel momento in cui gli orifizi raggiungono la mucosa e perciò in corrispondenza del menisco lacrimale le ghiandole diventano incapaci di rilasciare il sebo nella superficie del film. La MGD non cicatriziale è dovuta ad un processo di ipercheratinizzazione che dà origine a tappi cheratici, tutto ciò pare essere aggravato da un aumento della viscosità del secreto probabilmente a seguito dell'interazione tra lipidi e citocheratine.

Invece, ad alto deflusso viene classificata come:

- Ipersecretiva, caratterizzata dal rilascio di un volume significativo di lipidi a livello del margine palpebrale che diviene visibile applicando una leggera pressione sul tarso durante l'esame. È meno frequente rispetto alla condizione di basso deflusso e spesso secondaria a rosacea e dermatite seborroica (definita seborrea meibomiana).⁽²⁹⁾

Le ghiandole di Meibomio possono, inoltre, essere parzialmente o totalmente assenti nei casi di malformazioni congenite o patologie sistemiche. ⁽³⁰⁾

Sebbene l'eziologia della disfunzione della ghiandola di Meibomio differisca dal *dry eye* con deficit acquoso le due condizioni condividono molte caratteristiche tra cui sintomi quali irritazione della superficie oculare, fluttuazioni visive e instabilità del film lacrimale. ⁽³¹⁾

La difficoltà di trattamento è insita nella mancanza di compliance da parte del paziente, molti pazienti con disfunzioni delle ghiandole di Meibomio, infatti, sono asintomatici e non sempre si attengono alle indicazioni fornite dal professionista.

Occorre sottolineare la necessità di seguire un protocollo di educazione del paziente che consiste nella discussione relativa alla funzione e all'importanza delle ghiandole di Meibomio, nella spiegazione della logica della terapia, nella programmazione delle visite di controllo e dei trattamenti. ⁽³²⁾

Per quanto riguarda la diagnosi, la meibomiografia permette l'osservazione di forma e struttura delle ghiandole di Meibomio. Si esegue accompagnata da altri test quali interferometria, dinamica lacrimale, microscopio confocale in vivo ai fini della valutazione delle ghiandole sebacee e per fornire una misura qualitativa, anche se indiretta, della struttura lacrimale.

Tale tecnica non è sufficiente per effettuare una diagnosi di disfunzione della ghiandola di Meibomio se eseguita singolarmente ma richiede un'interpretazione basata anche su altri parametri clinici.

Al momento non esiste un test di prima scelta per la stadiazione, lo strumento si compone di LED ad infrarosso contenuti in una telecamera ad infrarossi che permette l'acquisizione di video e foto. Per ottenere una descrizione quantitativa le immagini vengono rielaborate o poste a confronto con scale specifiche. ⁽³³⁾

I metodi più diffusi ai fini della stadiazione riguardano il calcolo dell'area ghiandolare, dello spessore e della tortuosità.

Le scale di valutazione (*grading scales*) sono ancora molto diffuse data la loro agevole interpretazione che fa riferimento al *dropout*, all'area o alla lunghezza ghiandolare, alla dilatazione dei dotti o alla presenza di cicatrici e cisti.

Tra le scale maggiormente utilizzate si può annoverare la meiboscale realizzata da Pult e Riede-Pult che si basa sulla percentuale di area ghiandolare atrofica.

Esistono dei metodi per stabilire il grado di disfunzione della ghiandola di Meibomio, misurare il grado di secrezione della ghiandola (meibomiografia) e la quantità di lipidi del bordo palpebrale (meibometria).⁽³⁴⁻³⁵⁾

È dimostrato che una MGD di sufficiente entità ed estensione risulti associata alla riduzione dello strato lipidico del film lacrimale con conseguente aumento dell'evaporazione del film lacrimale e l'insorgenza di occhio secco.

Shine e McChulley hanno dimostrato che in diversi individui esistono differenze nella composizione lipidica. È necessario, quindi, conoscere l'effetto degli organismi saprofiti palpebrali nella composizione lipidica e il loro potenziale effetto sulla stabilità dello strato lipidico del film lacrimale. Per esempio, le esterasi e le lipasi prodotte dai normali saprofiti palpebrali possono rilasciare nel film lacrimale acidi grassi mono e di-gliceridi, possibili cause di irritazione o formazione saponosa responsabile della "schiuma di Meibomio". Tali fattori possono influenzare la carica e la tipologia di flora batterica sui margini palpebrali e determinare lo sviluppo della blefarite.⁽⁴⁻³⁶⁾

Tuttavia, non è ancora chiaro il ruolo preciso delle ghiandole di Meibomio nella disfunzione lacrimale dell'occhio secco. Tra i fattori che destano maggior interesse, la letteratura suggerisce che le congiuntiviti (allergiche, croniche) e la sindrome di Sjogren mostrano un'associazione con la disfunzione della ghiandola di Meibomio con il concorso di mediatori pro-infiammatori che si pensa vengano trasferiti alle ghiandole di Meibomio tramite la congiuntiva. Inoltre, per poter condurre un'analisi puntuale mancano delle informazioni riguardanti il numero minimo di ghiandole richieste per fornire uno strato lipidico adeguato per svolgere le funzioni del film lacrimale, una valutazione quantitativa e qualitativa della secrezione delle ghiandole di Meibomio in soggetti normali posti a confronto con soggetti che presentano occhio secco. Vi è, inoltre, la necessità di conoscere in modo approfondito i cambiamenti nella funzionalità delle ghiandole di Meibomio in relazione all'età e il ruolo della lipocalina e altri vettori lipidici nella stabilità del film lacrimale.

2. Analisi dei sintomi alla base dell'occhio secco

L'analisi dei sintomi alla base dell'occhio secco prende le mosse dalla consapevolezza del fatto che i meccanismi che portano alla comparsa dell'occhio secco non si conoscono direttamente ma si possono dedurre a partire da considerazioni circa l'eziologia e le risposte alla terapia.

Il verificarsi dei sintomi implica l'attivazione di processi sensoriali dei nocicettori della superficie oculare. I sintomi indagati riguardano la frequenza e l'intensità delle sensazioni di *discomfort*, secchezza, granulosità, prurito, dolore, bruciore, stanchezza, lacrimazione, sensazione di calore, di corpo estraneo, visione alonata, fotofobia e fluttuazioni visive.

Nonostante la mancanza di una correlazione lineare tra sintomi e segni di occhio secco, l'abilità nel quantificare accuratamente i sintomi che interessano la superficie oculare rappresenta uno strumento di valutazione imprescindibile ai fini della selezione del trattamento e della gestione opportuni a seconda delle necessità. ⁽³⁷⁾

2.1 Meccanismi alla base dei sintomi

A partire dal meccanismo eziopatogenetico risulta chiaro che i processi maggiormente coinvolti e considerati potenzialmente scatenanti sono l'iperosmolarità e l'instabilità del film lacrimale.

Diverse tipologie di occhio secco attivano questi meccanismi principali. Ad un primo livello vi sono i fattori di rischio che creano una serie di effetti biologici a cascata con un conseguente danno del film lacrimale e della superficie oculare.

Tale approccio concettuale prende in esame eventi iniziali diversi con reazioni biologiche comuni a tutte le forme di occhio secco che si rafforzano reciprocamente creando quindi, un circolo vizioso.

2.1.1 Iperosmolarità del film lacrimale

Nello specifico, l'iperosmolarità è considerata il meccanismo principale alla base dell'infiammazione della superficie oculare e dei sintomi dell'occhio secco inclusa anche nella definizione stabilita dal Sottocomitato Definizione e Classificazione dell'occhio secco.

L'osmolarità lacrimale è descritta come un valore che determina l'equilibrio tra la produzione lacrimale, l'evaporazione, il drenaggio e l'assorbimento. ⁽³⁸⁾

L'iperosmolarità lacrimale può essere il risultato dell'evaporazione lacrimale dalla superficie oculare esposta in condizioni di ridotta produzione lacrimale oppure la conseguenza dell'aumentata evaporazione lacrimale nell'occhio secco evaporativo o la combinazione di entrambi i meccanismi. ⁽³⁹⁾

Il fluido lacrimale è secreto come fluido leggermente ipotonico, dunque, ci si aspetta una più alta osmolarità rispetto agli altri compartimenti lacrimali. Una ragione può essere ricercata nel rapporto tra l'area ed il volume più alto nel film rispetto ai menischi. Un aumento dell'osmolarità lacrimale è stato osservato dopo privazione del sonno ed esposizione ad elevate altitudini. La concentrazione di elettroliti negli strati mucoso e acquoso è determinante per stabilire l'osmolarità del film lacrimale normale. Durante l'intervallo di ammiccamento il film lacrimale si assottiglia soprattutto a causa dell'evaporazione, ciò porta ad uno *shift* iperosmotico la cui entità dipende dall'indice di assottigliamento a sua volta guidato dall'evaporazione. ⁽⁴⁰⁾

L'iperosmolarità stimola una cascata infiammatoria nelle cellule della superficie epiteliale coinvolgendo le chinasi MAP e la produzione di citochine infiammatorie IL-1 α - 1 β , TNF- α e di MMP che attivano le cellule infiammatorie della superficie oculare. Tali eventi infiammatori portano alla morte per apoptosi delle cellule epiteliali superficiali, incluse le cellule caliciformi. La perdita di queste ultime potrebbe essere direttamente collegata agli effetti dell'infiammazione cronica. Infatti, tutte le forme di occhio secco sono caratterizzate dalla perdita di cellule caliciformi e da livelli ridotti di mucina MUC5AC. Con l'evoluzione dell'occhio secco è possibile che intervengano altri fattori ad aggravare gli eventi infiammatori iniziali non potendo più escludere il contributo di una reazione autoimmune verso la superficie oculare. ⁽⁴¹⁾

Nei primi stadi dell'occhio secco, il danno della superficie oculare per stress osmotici, infiammatori o meccanici porta ad una stimolazione riflessa delle ghiandole lacrimali. Tale attività trigeminale riflessa è responsabile di un incremento del tasso di ammiccamento, quindi di una reazione di compenso con un aumento della secrezione lacrimale. ⁽⁴²⁾

Nel caso di alterazioni a livello delle ghiandole lacrimali, la reazione secretoria riflessa risulterà insufficiente nell'azione di compensazione dell'iperosmolarità del film lacrimale e la forma di occhio secco associata sarà caratterizzata da uno stato di iperosmolarità con un basso volume lacrimale e un basso flusso.

Nell'occhio secco da aumentata evaporazione lacrimale, l'azione compensatoria esercitata dalla secrezione lacrimale è inizialmente capace di compensare l'iperosmolarità del film lacrimale. Quindi, l'occhio secco dovrebbe essere caratterizzato da un equilibrio dinamico tra una condizione di iperosmolarità con un volume lacrimale e un flusso superiore alla norma.

La maggior parte degli studi è concorde nell'affermare che la sensibilità corneale diminuisca nella malattia cronica dell'occhio secco. Ciò indica che ad un periodo iniziale di aumentata attività sensoriale riflessa segue un periodo di ridotto stimolo sensoriale. Potrebbe essere il risultato degli effetti a lungo termine dei mediatori infiammatori sulle terminazioni nervose sensoriali della superficie oculare testimoniato dai cambiamenti morfologici registrati a livello del plesso nervoso.

(43)

2.1.2 Instabilità del film lacrimale

L'instabilità del film lacrimale può costituire l'evento iniziale e non è necessariamente collegato all'iperosmolarità. Infatti, l'instabilità lacrimale nello stadio di rottura prematura del film lacrimale è accettata come componente dell'occhio secco. Altre forme, più lievi, di instabilità del film lacrimale possono essere predisponenti a complicazioni dell'occhio secco come risposta a stress della superficie oculare. A titolo esemplificativo, l'iniziale perdita di stabilità lacrimale nella deficienza di vitamina A deriva da una ridotta espressione delle mucine nella superficie oculare e da una perdita di cellule caliciformi. Un altro caso in cui l'instabilità del film lacrimale è dovuta ad un disturbo delle mucine di superficie sono le patologie allergiche dell'occhio come le congiuntiviti allergiche stagionali o nella cheratocongiuntivite primaverile. Un disturbo dell'espressione delle mucine nella superficie oculare è dovuto inizialmente ad un meccanismo di ipersensibilità di tipo I Ig-E mediato, che porta al rilascio di mediatori infiammatori in risposta ad un'esposizione allergenica. Ancora, l'instabilità del film lacrimale può essere la conseguenza dell'azione di agenti topici, in particolare l'uso di conservanti come il BAK che stimola l'espressione di marker

cellulari infiammatori sulla superficie oculare causando un danno delle cellule epiteliali, la morte cellulare per apoptosi e una riduzione di densità delle cellule caliciformi. Inoltre, la frequenza di segni e sintomi risulta legata al dosaggio. ⁽⁴⁵⁾

L'uso di lenti a contatto può essere considerato un cofattore che rientra tra le cause scatenanti dell'instabilità lacrimale insieme ad un meccanismo che porta ad una ridotta sensibilità corneale riconosciuto come causa di alterazioni dell'epitelio della superficie oculare. Tuttavia, uno studio recente non ha mostrato alcuna differenza nell'espressione di mucina (MUC-5AC) e nella densità di cellule caliciformi tra i portatori di lenti a contatto e i non portatori. ⁽⁴⁶⁾

In breve, si pensa che il porto di lenti a contatto possa attivare marker pro-infiammatori e stimolare l'epitelio della superficie oculare in modo variabile tanto da non permettere di stabilire se questi cambiamenti da soli predispongano gli individui all'occhio secco.

Laddove l'instabilità del film lacrimale rappresenta la rottura del film lacrimale all'interno dell'intervallo di ammiccamento si presuppone che si verifichi essiccamento locale, iperosmolarità della superficie esposta, danno epiteliale di superficie, alterazioni del glicocalice, delle mucine e delle cellule caliciformi. Quest'ultima circostanza aggrava l'instabilità lacrimale come parte degli eventi di un circolo vizioso. La mancanza di mucine normali sulla superficie oculare, infatti, contribuisce alla comparsa dei sintomi aumentando la resistenza allo scivolamento tra palpebre e bulbo.

2.1.3 Circolo vizioso nell'occhio secco

L'instabilità lacrimale aggrava l'iperosmolarità della superficie oculare e completa il circolo vizioso. (Fig.3)

Il danno epiteliale causato dall'occhio secco danneggia le terminazioni nervose corneali, portando *discomfort*, un aumento della frequenza di ammiccamento e potenzialmente, all'aumento della secrezione lacrimale riflessa. In questa fase si pensa che l'aumentato impulso riflesso possa essere alla base dell'infiammazione ghiandolare. Le singole eziologie spesso portano all'occhio secco attraverso l'interazione di molti meccanismi che non solo cronicizzano il danno alla superficie oculare ma che ne autoalimentano e ne aggravano i segni e i sintomi caratteristici.

Un ruolo decisivo è esercitato dall'iperosmolarità lacrimale che costituisce l'incipit di una serie di risposte infiammatorie che sono la causa del perdurare della sindrome di occhio secco. ⁽⁴⁷⁾

Come descritto in precedenza, tra le cause principali dell'iperosmolarità associata a *dry eye* si possono annoverare un'iposecrezione lacrimale e un'eccessiva evaporazione. Accanto ai principali vi è l'influenza di altri fattori quali le condizioni climatiche sfavorevoli, allergie, uso di conservanti topici o di lenti a contatto.

Da diversi studi è emerso che l'iperosmolarità lacrimale potrebbe stimolare le cellule epiteliali superficiali nella sintesi di una serie di molecole ad azione pro-infiammatoria come le MAP-chinasi, citochine infiammatorie (IL-1 α , IL-1 β), TNF- α e proteasi come MMP9. Tali molecole diventano a loro volta sorgenti di mediatori dell'infiammazione portando ad un'alterata espressione delle mucine del glicocalice, causa dello staining associato all'occhio secco, dell'alterata bagnabilità della superficie oculare osservabile clinicamente attraverso la riduzione del tempo di rottura (BUT). ⁽⁴⁸⁾

Un altro meccanismo che porta la sindrome di *dry eye* ad autoalimentarsi riguarda la sensibilità nervosa.

L'iperosmolarità, i mediatori infiammatori circolanti, la frizione meccanica, l'eventuale cheratite filamentosa o la *Lid Wiper Epitheliopathy* sono considerate le cause dell'attivazione dell'Unità funzionale lacrimale, indispensabile per l'innescò del fenomeno della lacrimazione riflessa in grado di limitare o evitare l'insorgenza di una sindrome di occhio secco ingravescente.

Alcuni autori hanno osservato una riduzione della soglia alla stimolazione sensoriale che inevitabilmente tende a limitare le risposte compensatorie di lacrimazione riflessa ed ammiccamento aggravando il quadro. Altri ricercatori, al contrario, asseriscono che vi sia un processo di deterioramento della sensibilità corneale. ⁽⁴⁹⁾

Tutto ciò sembra essere alla base della spiegazione della frequente discrepanza tra l'intensità dei sintomi e i segni effettivi della patologia.

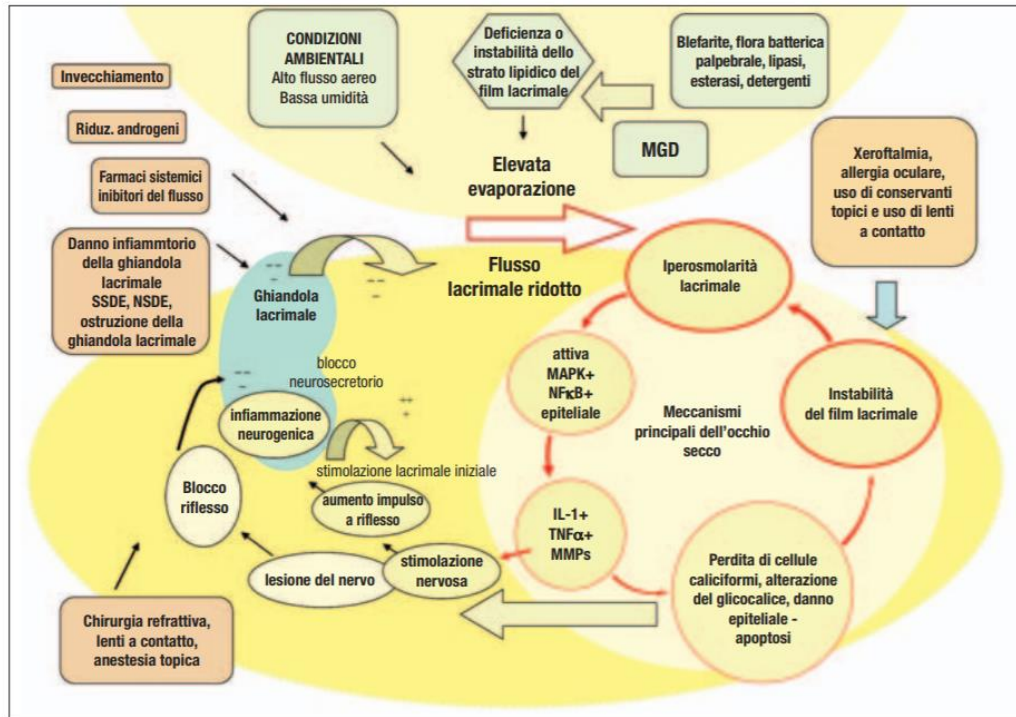


Fig. 3 Circolo vizioso Dry Eye. Tratta da: Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophtalmol*, 2007; 30:239e46.

2.2 Test oggettivi per la diagnosi di occhio secco

L'analisi dei test oggettivi si pone come obiettivo quello di determinare la batteria di test più adeguata ai fini della diagnosi di occhio secco e suggerire le procedure adeguate che permettano di eseguire una diagnosi differenziale escludendo così altre patologie che possono mimare i segni e i sintomi propri dell'occhio secco.

Uno dei criteri fondamentali votati alla diagnosi della sindrome di occhio secco risulta essere l'instabilità del film lacrimale.

Per descrivere la stabilità del film lacrimale non è sufficiente un singolo test pertanto si considera una combinazione di test ai fini diagnostici.⁽⁵⁰⁾

2.2.1 Tempo di rottura del film lacrimale (BUT)

I test per divenire standardizzati devono possedere, tra i requisiti principali, la possibilità di essere eseguiti nella pratica clinica.

Il test impiegato più di frequente durante la pratica clinica è la misurazione del tempo di rottura del film lacrimale. Tale risultato consiste nella misurazione dell'intervallo di tempo trascorso tra un ammiccamento completo e la comparsa della prima rottura, soluzione di continuità del film lacrimale.

Il test può essere eseguito anche successivamente all'istillazione di fluoresceina sodica per incrementare la visibilità del film lacrimale. Tuttavia, il limite riscontrato riguarda la riduzione di stabilità del film lacrimale introdotta e di conseguenza la compromissione dell'accuratezza del risultato. ⁽⁵¹⁾

Risulta di fondamentale importanza l'adozione di una procedura standardizzata che suggerisce di richiedere al soggetto un ammiccamento naturale ripetuto tre volte per poi mantenere l'occhio aperto fino a diversa istruzione. Il valore di riferimento ai fini della diagnosi di occhio secco rientra all'interno di un range che ha come cut-off un intervallo di tempo minore di 10 secondi fino a meno di 5 secondi.

La sensibilità e specificità del test sono rispettivamente 72.2% e 61.6% in individui affetti da Sindrome di Sjogren. Per quanto concerne, invece, pazienti con occhio secco di entità lieve o moderata il range non è definito in modo puntuale. ⁽⁵²⁾

2.2.2 Tempo di rottura non invasivo (NIBUT)

Il film lacrimale, quindi, subisce l'influenza della temperatura, della fluoresceina, dell'umidità. Per questo motivo, risulta più affidabile il NIBUT (Non Invasive Break Up Time). Si può eseguire con l'ausilio di un cheratometro o di un disco di Placido e una mira a reticolo. Si esegue tramite la registrazione del tempo necessario al verificarsi della rottura o distorsione del reticolo proiettato. Tra gli strumenti idonei ad effettuare tale misurazione rientra anche il tearscope che permette, inoltre, la valutazione della struttura lacrimale e nello specifico dello strato lipidico. ⁽⁵³⁾

Un altro metodo non invasivo consiste nell'interferometria usato per valutare la stabilità del film lacrimale. Tale metodo permette di misurare il tempo che intercorre tra l'ammiccamento e la prima comparsa di una discontinuità nello strato lipidico. Tuttavia, lo strumento garantisce l'analisi solo della metà inferiore della cornea non consentendo la valutazione dell'intera superficie corneale esposta mentre l'occhio è aperto, perdendo potenzialmente la possibilità di visualizzare correttamente le aree anomale del film lacrimale.

La sensibilità e la specificità del NIBUT variano in funzione della tecnica specifica usata con valori di sensibilità tra l'82-84% e 76-94% di specificità. Il

valore di cut-off si posiziona all'interno di un range minore o uguale a 10 secondi.
(54)

2.2.3 Osmolarità

È importante considerare come variazioni spaziali e temporali dell'osmolarità lacrimale possano influenzare la stabilità del film lacrimale.

Vi è una significativa variabilità tra i valori di osmolarità dei due occhi nei soggetti che presentano occhio secco rispetto alla norma e l'entità della differenza aumenta in funzione della severità della sindrome. (55)

Uno studio condotto da Sullivan ha dimostrato che una differenza interoculare superiore alla soglia di 8 mOsm/L potrebbe essere considerata come un campanello d'allarme della perdita di omeostasi che interviene nella sindrome di occhio secco.

Il test presenta una sensibilità del 72.8% e una specificità del 92% con un valore di cut-off di 312 mOsm/L.

Resta invariato il fatto che un aumento dell'osmolarità lacrimale è un segnale significativo della sindrome di occhio secco e il meccanismo principale nella patogenesi del danno alla superficie oculare. Il limite alla sua diffusione nella pratica clinica consiste nel fatto che le misure sono vincolate a strumenti di laboratorio specifici, alla necessità di raccolta e manipolazione dei campioni di lacrima che spesso provocano lacrimazione riflessa da parte del soggetto.

L'osmolarità si è rivelata un test ideale per differenziare i soggetti normali (92% veri positivi) dai soggetti con occhio secco severo (89.3% veri positivi). (55)

Il test consente anche una valutazione relativa alla composizione del film lacrimale permettendo la classificazione dell'occhio secco in base alla severità: normale (302.2 ± 8.3 mOsm/L), moderata (315.0 ± 11.4 mOsm/L) e severa (336.4 ± 22.3 mOsm/L). (55)

2.2.4 Tasso di evaporazione lacrimale

Tra i test votati a fornire un indicatore della stabilità del film lacrimale rientra anche il tasso di evaporazione lacrimale. Un presupposto necessario per prevenire l'evaporazione lacrimale è la presenza di uno strato lipidico intatto.

La misurazione nella pratica clinica può avvenire attraverso diverse tecniche e i maggiori tassi di evaporazione si registrano in associazione ad una scarsa stabilità lacrimale e sintomi di occhio secco. Inoltre, uno strato lipidico assente o che presenta soluzioni di continuità mostra un incremento del tasso di evaporazione. ⁽⁵⁶⁾

Con l'ausilio di una telecamera infrarossa il tasso di evaporazione può essere misurato in modo non invasivo escludendo le interferenze esercitate dalla pelle circostante.

2.2.5 Menisco lacrimale

Per quanto concerne i test atti ad indagare il volume lacrimale si ricorda la misurazione del film lacrimale. La quantità del film lacrimale è fondamentale per il mantenimento della salute oculare e dell'omeostasi. L'insufficienza di acquoso potrebbe essere un segno utile nella diagnosi di occhio secco.

I menischi lacrimali costituiscono un serbatoio e un rifornimento per il film lacrimale pre-corneale. La valutazione quantitativa del menisco lacrimale rappresenta l'approccio più diretto allo studio del volume del film lacrimale. L'osservazione tramite il biomicroscopio è molto diffusa nella pratica clinica tuttavia, si tratta di un approccio osservatore-dipendente e presenta limitazioni significative che riguardano l'istillazione di fluoresceina, la dipendenza dal tempo successivo all'ammiccamento, dalla zona misurata lungo il margine palpebrale. Inoltre, diversi cofattori contribuiscono a deteriorare l'efficacia come: il momento del giorno, la temperatura, l'umidità, l'illuminazione, l'esecuzione da parte dell'esaminatore con un conseguente, potenziale, impatto sulle caratteristiche del film lacrimale. ⁽⁴⁴⁻⁵⁷⁾

Come emerge dal TFOS DEWS report una nuova tecnologia che trova sempre maggior applicazione è l'OCT. Le misurazioni possono essere affette da bias che riguardano lo strumento, congiuntivocalasi, disordini della congruità del margine palpebrale e l'apposizione tra la palpebra e la superficie oculare. La misurazione del menisco lacrimale attraverso l'OCT conta numerosi vantaggi, si tratta di un metodo non invasivo e l'acquisizione delle immagini risulta rapida e semplice. Al contrario, l'analisi dei risultati può essere complessa e dispendiosa in termini di tempo rendendola poco agevole per la pratica clinica. ⁽⁵⁸⁾

2.2.6 Schirmer test

Tra i test standardizzati per quantificare il volume lacrimale vi è il test di Schirmer che si esegue attraverso uno strip di carta ripiegato e inserito nell'incavo a livello del margine palpebrale temporale inferiore. Il valore del test si deduce dalla misura della lunghezza della parte bagnata dopo un periodo di 5 minuti.

Tale test, effettuato senza anestesia costituisce una misurazione standardizzata che permette di formulare una stima del flusso lacrimale riflesso.

Diversi studi hanno permesso di constatare una mancanza di evidenze scientifiche puntuali circa la ripetibilità, sensibilità e specificità del test effettuato con anestesia topica. ⁽⁵⁹⁾

Eventualmente, la somministrazione del test con il paziente ad occhi chiusi potrebbe minimizzare la variabilità dei risultati, ridurre l'influenza dei movimenti oculari orizzontali e la posizione verticale di sguardo. La scala di severità definisce normale un risultato del test maggiore a 10 mm, l'occhio secco medio-moderato rientra in un intervallo tra 6-10 mm e l'occhio secco severo presenta valori compresi tra 0-5 mm. ⁽⁶⁰⁾

I valori riportati di sensibilità e specificità sono rispettivamente 77-85% e 70-83%. ⁽⁵⁵⁾

2.2.7 Test del filo rosso di fenolo

Sempre per quanto riguarda i test relativi al volume lacrimale rientra il test del filo rosso di fenolo o test Kuriashi che riduce l'intervento della lacrimazione riflessa rispetto allo Schirmer test. Il test è stato oggetto di molte critiche legate alla mancanza di sensibilità, specificità e ripetibilità che ne limitano il valore nella pratica clinica nonostante sia un test quantitativo standardizzato. Resta, comunque, un test raccomandato per l'individuazione di gravi deficit dello strato acquoso come nel caso della Sindrome di Sjogren. La misurazione si effettua con un sottile filo di cotone impregnato di rosso fenolo, un colorante sensibile al pH. ⁽⁶¹⁾

2.2.8 Ferning test

Per quanto riguarda la composizione del film lacrimale uno dei test standardizzati consiste nel test di felcizzazione. Il pattern di felcizzazione dipende dalla

composizione del campione lacrimale. La cristallizzazione richiede un lento tasso di crescita, bassa viscosità della soluzione, ridotti livelli di impurità. Il processo prende le mosse dalla formazione di nuclei dovuti alla saturazione degli ioni con l'evaporazione del solvente. Quando i campioni lacrimali risultano nella norma producono pattern di felci compatte e diffuse. Al contrario, il pattern si presenta frammentato o assente in caso di anomalie del film lacrimale. (Fig.4)

Gli elettroliti sembra esercitino un ruolo nella felcizzazione e si riscontra spesso iperosmolarità in presenza di un pattern di felci deteriorato. ⁽⁶²⁾

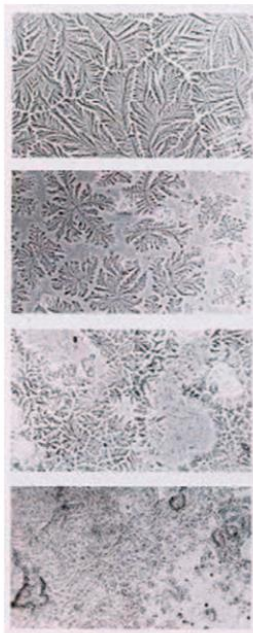


Fig.4 Felcizzazione stadiazione. Tratta da: Pietro Gheller, Alessandro Fossetti, L'esame clinico del film lacrimale in contattologia, P.O. Professional Optometry, Giugno 2007

Si rende necessario porre l'accento sul fatto che i test diagnostici sono soggetti a molte variabili e per questo motivo, necessitano di un controllo meticoloso da parte del professionista per evitare che i risultati vengano inficiati da fattori indesiderati che, di conseguenza, compromettono la veridicità della diagnosi.

Dunque, risulta di estrema importanza una standardizzazione delle misurazioni. Inoltre, tutti i test non invasivi devono essere svolti prima dei test invasivi, è indispensabile che le istruzioni relative ai vari test vengano espresse in modo chiaro e semplice per massimizzare l'efficacia delle misurazioni.

2.3 Questionari per la diagnosi di occhio secco

Dopo aver passato in rassegna la batteria di test presentata in letteratura come la più idonea ai fini della diagnosi e della gestione della sindrome di occhio secco risulta necessario esporre i questionari che raccolgono informazioni soggettive relative ai sintomi.

Sebbene siano di ardua standardizzazione sono una tappa imprescindibile poiché rappresentano degli strumenti utili nella misurazione del *discomfort* o dei sintomi visivi associati a occhio secco.

Gli elementi condivisi dalla maggior parte dei questionari riguardano l'indagine relativa alla diagnosi di occhio secco, alla frequenza e/o intensità dei sintomi e l'effetto della sintomatologia sulle attività quotidiane, l'effetto dei trigger ambientali sui sintomi, la presenza di bocca secca, l'effetto del trattamento o delle attività quotidiane sui sintomi mentre si differenziano a seconda della durata, dell'obiettivo che intendono raggiungere, della popolazione che si intende studiare, nelle modalità di somministrazione e nella possibilità di estenderne la validità.

2.3.1 OSDI

Tra i test principali possiamo elencare l'OSDI (Ocular Surface Disease Index) che consiste, nello specifico, nell'indagine di tre aspetti chiave: la funzione visiva, i sintomi oculari e i triggers ambientali. È un test utile dal punto di vista della stadiazione dell'occhio secco e può essere svolto nella modalità di auto-somministrazione. ⁽⁶³⁾

La struttura si suddivide in 12 quesiti e il punteggio viene calcolato considerando 0= assenza della problematica e 100= problematica totalmente presente.

Si tratta di un test validato nella popolazione con occhio secco. ⁽⁴⁾

2.3.2 Mc Monnies Dry Eye History Questionnaire

McMonnies rappresenta il questionario che fornisce una diagnosi precoce di occhio secco e indaga la frequenza di sintomi quali secchezza, sensazione sabbiosa, irritazione, rossore e stanchezza. Ogni risposta: mai, qualche volta, spesso, sempre, è associata ad uno specifico punteggio. Inoltre, pone l'accento su condizioni quali l'assunzione di alcool, l'ambiente, il tempo trascorso in piscina,

la presenza di artrite, la secchezza delle mucose, l'ipertiroidismo e l'assunzione di farmaci. Il test riporta una sensibilità del 98% e una specificità del 97%.⁽⁶⁴⁾

2.3.3 Dry Eye Questionnaire (DEQ) e Contact Lens DEQ

I temi trattati dal questionario DEQ si sviluppano attraverso 21 quesiti che includono il porto di lenti a contatto, l'età e il sesso. Inoltre, valutano le scale di prevalenza, frequenza, severità e l'incidenza dei sintomi nello svolgimento delle attività quotidiane. In particolare, si concentra sulla frequenza delle variazioni nella visione, sull'entità del disturbo confrontato al mattino e alla sera e su quanto le fluttuazioni visive interferiscano nella visione. La sintomatologia spesso, subisce un incremento nel corso della giornata che suggerisce come le condizioni a cui è sottoposto l'occhio aperto possano influenzare la progressione dei sintomi.⁽⁶⁵⁾

2.3.4 IDEEL (Impact of Dry Eye on Everyday Living)

Il test è costituito da 57 domande divise in 3 moduli relativi alle attività quotidiane, soddisfazione legata al trattamento e sintomi riscontrati. Nello specifico, si occupa di investigare i disturbi visivi come visione sfocata e fotofobia e il loro peso in attività quotidiane.

Si registrano differenze significative nei risultati riscontrati in funzione dei vari livelli di severità dell'occhio secco.⁽⁵⁵⁾

2.3.5 National Eye Institute's Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

Infine, tra i test proposti dal National Eye Institute vi è il NEI VFQ-25, si tratta di un test generale che si occupa della funzionalità visiva diviso in 7 macroaree che includono la visione in generale, la distanza di visione, la visione periferica, la guida, la visione da vicino, la visione dei colori e il dolore oculare. I pazienti affetti da occhio secco presentano punteggi inferiori soprattutto nei quesiti riguardanti l'attività a distanza prossimale, a grande distanza e alla guida.

In definitiva, l'uso di questionari nella diagnosi di occhio secco e nella valutazione della severità della condizione è congiunto con l'osservazione di alterazioni, segni clinici attraverso i test definiti dalla letteratura quali tempo di rottura del film lacrimale, staining corneale con i coloranti vitali (rosa bengala, fluoresceina e verde di lissamina), test di Schirmer e il test dell'osmolarità

lacrimale. Si desume che i test diagnostici e i questionari per essere ritenuti adeguati debbano coniugare un alto livello di accuratezza con un'elevata specificità e sensibilità.

La gestione dipende, infatti, da un'accurata diagnosi ed è condizionata dalla severità della condizione di occhio secco.

2.4 Gestione e trattamento

Per quanto riguarda la gestione e le scelte terapeutiche legate alla sindrome di occhio secco un presupposto fondamentale riguarda il fatto che il trattamento è spesso di tipo palliativo. Sulla base di evidenze citate in letteratura i metodi che godono di maggior diffusione sono rappresentati dalla somministrazione di sostituti lacrimali con l'obiettivo di aumentare il tempo di comfort e di protezione della superficie oculare creando un microclima ideale che ne favorisca anche la riparazione, inoltre, integrano il film lacrimale presente e prevengono la comparsa di danneggiamenti futuri. Tra gli integratori lacrimali si possono annoverare i lubrificanti che tentano di mimare la componente elettrolitica del film lacrimale, i viscosanti e i diluenti. Tra gli altri criteri terapeutici vi sono le modalità di conservazione del film lacrimale, la stimolazione della secrezione lacrimale, l'uso di farmaci antinfiammatori o l'azione su aspetti nutrizionali che consistono nell'assunzione di acido linolenico, omega 3 e omega 6. ⁽⁶⁷⁾

I sostituti lacrimali sono costituiti da preparati densi quali soluzioni colloidali di cellulosa: metilcellulosa, idrossimetilcellulosa, carbossimetilcellulosa, polisaccaridi come il destrano, mucopolisaccaridi (codroitin solfato e ialuronato di sodio), polimeri sintetici (PVA-PVP), muco-mimetici naturali (galattoxilglucano). Anche l'alimentazione è legata alla sindrome da occhio secco, per esempio l'assunzione di acidi grassi omega 3 migliora le secrezioni lipoproteiche, la vitamina A rinforza l'epitelio e ne migliora il trofismo, la vitamina E funge da antiossidante e reidratante e la vitamina B6, C ed il magnesio sono utili per facilitare il metabolismo degli acidi grassi.

Inoltre, il film lacrimale di un paziente con occhio secco è caratterizzato dall'iperosmolarità, tale consapevolezza ha influenzato lo studio e lo sviluppo di lacrime artificiali ipo-osmotiche poiché un'elevata osmolarità della composizione della lacrima porta cambiamenti morfologici e biochimici a livello corneale e

dell'epitelio congiuntivale. Tuttavia, nonostante esistano diversi lubrificanti topici che possono migliorare i sintomi riscontrati dal paziente non vi è una particolare evidenza circa la superiorità di uno specifico prodotto rispetto ad un altro anche se si registra un miglioramento di alcuni sintomi soggettivi. ⁽⁶⁸⁾

Da diversi studi sperimentali emerge un'opzione di trattamento con uno stent del dotto lacrimale ricavato dalla membrana amniotica. Si ricorda che l'occhio secco si presenta come la patologia più diffusa della superficie oculare e il tasso di incidenza interessa il 5-35% della popolazione a livello globale. I trattamenti maggiormente utilizzati, come esposto in precedenza, sono l'istillazione di lacrime artificiali e l'occlusione dei puntini lacrimali.

La membrana amniotica a differenza dei materiali normalmente utilizzati per l'occlusione dei puntini lacrimali non ha nervi, vasi sanguigni o linfatici ed è caratterizzata da tenacia e bassa antigenicità. Inoltre, possiede alcune funzioni biologiche come l'inibizione della metaplasia squamosa congiuntivale e dell'infiammazione con un basso livello di sensazione di corpo estraneo e di irritazione. ⁽⁶⁹⁾ Inoltre, uno studio precedente ha suggerito che la membrana amniotica potesse ridurre la formazione di nuovi vasi sanguigni, inibisce la formazione di fibrosi e cicatrici. In definitiva, si tratta di un dotto lacrimale con un'ideale compatibilità tissutale che permette di conservare le lacrime residue e di trattare l'ostruzione del dotto lacrimale. ⁽⁷⁰⁾

Lo studio condotto su un campione di conigli in perimenopausa di 48 femmine divise in modo randomizzato si è focalizzato sulla valutazione della presenza di staining sull'epitelio corneale, sull'analisi tramite microscopio confocale che permette lo studio dell'intero spessore della cornea centrale e della densità delle cellule infiammatorie corneali stromali attivate. Il sistema confocale permette quindi di osservare le fibre nervose e valutare le cellule infiammatorie e le cellule stromali attivate. Inoltre, il plesso corneale può essere visualizzato con una profondità di osservazione tra i 35 e i 50 µm.

Le cause della sindrome di occhio secco sono divenute sempre più complicate sino ad includere la chirurgia oftalmica, infiammazioni, malattie immuni e malattie metaboliche motivo per cui le scelte terapeutiche necessitano soluzioni sempre più ricercate.

Tuttavia, gli additivi, i conservanti e altri ingredienti delle lacrime artificiali incidono inevitabilmente sull'ambiente della superficie corneale. Di conseguenza, l'uso frequente di lacrime artificiali può influenzare la composizione e la distribuzione del film lacrimale e accelerare l'evaporazione lacrimale. ⁽⁷¹⁾

Dunque, dallo studio emerge che la membrana amniotica risulta essere un supporto lacrimale di agevole utilizzo, sicura e non tossica. Inoltre, può ridurre il danno del tessuto oculare e l'anatomia del supporto amniotico del dotto lacrimale è simile alla struttura lacrimale originale. L'impianto di uno stent amniotico contribuisce a mantenere la stabilità del microambiente corneale.

L'obiettivo principale del trattamento consiste nel miglioramento della qualità vita del paziente riducendo la sintomatologia e i segni clinici oggettivi.

In definitiva, la sindrome di occhio secco può definirsi episodica o cronica. Molti pazienti lamentano irritazione oculare e fluttuazioni visive che peggiorano durante la giornata. Se non trattati, i pazienti con occhio secco cronico presentano sintomi persistenti che possono trasformarsi in veri e propri danni alla superficie oculare. Un film lacrimale in salute è composto da lipidi, acqua, mucine, proteine, elettroliti e vitamine. Le ghiandole lacrimali e le ghiandole di Meibomio insieme alle cellule di Goblet lavorano in sinergia per mantenere l'occhio lubrificato, rimuovere i detriti e proteggerlo dalle infezioni.

Le problematiche relative alle componenti lacrimali possono influire in modo significativo tra le cause di occhio secco e con il tempo possono portare alla riduzione della produzione lacrimale, instabilità e iperosmolarità.

I sostituti lacrimali costituiscono il trattamento più utilizzato in tutti i tipi di severità dell'occhio secco, poiché tentano di incrementare la lubrificazione e ridurre l'evaporazione. Sebbene esistano degli studi di confronto, non vi è un trattamento ritenuto univocamente migliore sia a causa del limite presentato dagli studi presenti, ovvero la standardizzazione, sia perché la risposta di ciascun paziente al trattamento varia in relazione alle loro caratteristiche peculiari. ⁽⁷²⁾

Nello specifico, i trattamenti mirati alla correzione dell'insufficienza di produzione lacrimale comprendono i lubrificanti che possiedono come componente preponderante una base acquosa alla quale si aggiungono agenti atti ad incrementare la viscosità per aumentare la permanenza della lacrima istillata.

Tra questi si ricordano: acido poliacrilico, carbossimetilcellulosa, destrano, acido ialuronico, idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), polivinilacool (PVA), polivinilpirrolidone (PVP).

Per quanto riguarda il legame esistente tra occhio secco e osmolarità, godono di sempre maggior diffusione gli agenti osmotici. Studi recenti hanno dimostrato un miglioramento sia dei segni sia dei sintomi dopo l'utilizzo di lubrificanti a base di acido ialuronico ipotonico. Osmoprotettori, un gruppo di soluti compatibili che proteggono le cellule sottoposte a stress osmotici estremi bilanciando la pressione osmotica senza destabilizzare il metabolismo cellulare. Tra questi si ricorda il trealosio, disaccaride naturale che permette alle cellule di sopravvivere anche in ambienti sfavorevoli.

Un altro metodo consiste nel preservare lo strato lipidico che gioca un ruolo chiave nella prevenzione dall'evaporazione lacrimale. Data la maggior attenzione riservata ai deficit lipidici e alle disfunzioni delle ghiandole di Meibomio le emulsioni assumono sempre maggior riconoscimento nell'ambito dei trattamenti dell'occhio secco. Una vasta gamma di olii quali, a titolo di esempio, i fosfolipidi sono incorporati nelle formulazioni di lubrificanti oculari e vengono utilizzati come coadiuvanti per il ripristino dello strato lipidico insieme a surfattanti che consentono di superare gli effetti della tensione superficiale.

Per quanto riguarda l'approccio votato alla conservazione lacrimale vi è l'occlusione del puntino lacrimale soprattutto con l'ausilio di inserti assorbibili in collagene. ⁽⁴⁴⁾

Oltre alle lacrime artificiali, per aumentare il tempo di ritenzione sulla superficie oculare si utilizzano gel e pomate che causano più spesso visione sfocata e per questo motivo si tratta di soluzioni utilizzate prevalentemente prima di dormire.

È importante che il paziente sia consapevole che il beneficio introdotto attraverso l'uso di lacrime artificiali sta nella possibilità di diminuire l'osmolarità, la frizione tra palpebre e cornea e lubrificare l'occhio in modo adeguato. La somministrazione cronica di prodotti terapeutici può portare ad una riduzione di aderenza degli stessi. Se con l'ausilio delle lacrime artificiali non si correggono direttamente le cause di occhio secco e la loro formulazione non replica il film lacrimale i pazienti necessitano di trattamenti ulteriori e non giungono alla risoluzione della sindrome di occhio secco.

Se il paziente continua a lamentare i sintomi e i segni non scompaiono nonostante si riducano i fattori di rischio mediante l'uso di un regime specifico di sostituti lacrimali, per limitare l'infiammazione l'oculista può decidere di utilizzare il siero lacrimale autologo. ⁽⁷³⁾ Il siero autologo ha una composizione simile a quella delle lacrime, contiene nutrienti, proteine e fattori di crescita che proteggono l'occhio e riducono l'infiammazione. È prodotto in laboratori autorizzati usando tecniche asettiche molto rigide a partire dal sangue prelevato dal paziente. È stato dimostrato come l'utilizzo del siero autologo apporti benefici migliorando i sintomi avvertiti se comparato con le lacrime artificiali. ⁽⁷⁴⁾

2.4.1 Tecniche diagnostiche per la valutazione dell'infiammazione

L'infiammazione è riconosciuta come componente cruciale del meccanismo fisiopatologico dell'occhio secco ed è stato proposto come un indicatore stabile della severità del *dry eye*.

Il segno clinicamente più comune che suggerisce la presenza di un'infiammazione è rappresentato dal rossore congiuntivale. Si tratta di un segno conseguente alla dilatazione vascolare congiuntivale e al cambiamento reattivo allo stimolo patologico.

Inoltre, un altro fattore indicativo riguarda la matrice metalloproteinasi (MMPs), classe di proteasi secrete nelle lacrime dei soggetti affetti da occhio secco. Il livello di MMPs riflette la perdita della funzione di barriera della superficie oculare fino alla distruzione delle tight junctions dell'epitelio della superficie oculare. Inizialmente si tratta di proenzimi inattivi, quindi, un test diagnostico importante dev'essere atto a indagare i livelli di enzimi attivi e non solo i livelli totali di proteine nelle lacrime. Anche i livelli di citochine e chemochine nelle lacrime sono fondamentali ai fini della definizione del livello di danno epiteliale. ⁽⁷⁵⁾

Alcune citochine, infatti, permettono di evidenziare uno specifico processo patologico. Ad esempio, le cellule Th1 sembrano essere coinvolte in tutte le tipologie di occhio secco. L'occhio secco iposecretivo pare sia mediato dalle cellule Th1, Th2 e Th17. ⁽⁷⁶⁾

Il marker infiammatorio della superficie oculare più diffuso è l'espressione dell'HLA-DR, per la valutazione della precisione, accuratezza e ripetibilità. Si

tratta di un biomarker utile ai fini della valutazione della severità dell'occhio secco e il grado di infiammazione. HLA-DR (Human Leukocyte antigen-DR) è un biomarker dell'infiammazione normalmente espresso dalle principali cellule immuno-competenti e da alcune cellule epiteliali non immuni. Tali molecole sono iper-esprese in risposta a segnali e la loro espressione è associata a disordini e processi infiammatori. Diversi studi hanno dimostrato una produzione sregolata di tali marcatori nell'occhio secco. Tuttavia, i risultati sono spesso variabili in relazione alla mancanza di una metodologia standardizzata che rende difficile la raccolta e l'interpretazione dei risultati tra i diversi trattamenti e test clinici.

Tra gli studi più recenti, spicca l'indagine condotta tramite citologia ad impressione. L'obiettivo della ricerca era quello di stabilire una metodologia standardizzata per determinare l'espressione del marcatore biologico HLA-DR attraverso una tecnica che fosse minimamente invasiva per valutare il grado di infiammazione della superficie oculare e la precisione, ripetibilità e accuratezza.

L'esperimento consiste nella raccolta di cellule in campioni tramite l'applicazione di un filtro in acetato di cellulosa sulla superficie oculare da campionare.

Fornisce una valida alternativa alla biopsia per la diagnostica corneale, infatti, le biopsie consentono di ottenere informazioni su un'area limitata della superficie oculare e la conservazione morfologica delle cellule non è sempre ottimale.

Tale indagine si esegue rimuovendo gli strati più superficiali dell'epitelio oculare, di solito si tratta di 2-3 strati che attecchiscono al filtro e vi restano attaccati. I campioni così ottenuti possono essere sottoposti ad analisi istologiche o molecolari. Inoltre, le dimensioni dei pori del filtro condizionano la consistenza delle cellule epiteliali raccolte e la risoluzione dell'immagine, pori più grandi raccolgono in modo più efficace le cellule a svantaggio però della qualità dell'immagine ottenuta. ⁽⁷⁷⁾

In conclusione, un marcatore biologico è una misura oggettiva che può essere valutata come un indicatore dei processi patogeni o farmacologici che permette di diagnosticare l'incremento dell'infiammazione della superficie oculare nell'ambito dell'occhio secco, agevola la classificazione in funzione della severità dell'occhio secco. Inoltre, nonostante l'eziologia multifattoriale non sia stata ancora completamente compresa, viene riconosciuto il ruolo prominente dell'infiammazione nello sviluppo dell'occhio secco. ⁽⁷⁸⁾

Un altro ambito di indagine che rientra nello studio dell'occhio secco riguarda la relazione che intercorre tra l'espressione di mucine, la sintomatologia dell'occhio secco e la stabilità lacrimale.

Tra i vari componenti del film lacrimale, infatti, le mucine giocano un ruolo chiave nella ritenzione idrica e di altri componenti lacrimali sulla superficie oculare. Le mucine MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC7, MUC4, MUC16 sono espresse dall'epitelio corneale. In particolare, le mucine MUC1, MUC4 e MUC16 sono le più rilevanti per il mantenimento di un film lacrimale normale. Le funzioni principali consistono nella rimozione di detriti e agenti patogeni, nella protezione dell'epitelio corneale e congiuntivale, nella prevenzione dall'adesione batterica e nella promozione della lubrificazione.

Nella patofisiologia dell'occhio secco rientra a pieno titolo l'alterazione dell'espressione mucinica, nello specifico si registra una riduzione della concentrazione di MUC5AC originate dalle cellule di Goblet, MUC1 e MUC16 e ancora MUC1, MUC4 e MUC5AC congiuntivali.

Esistono opinioni discordanti in quanto l'interpretazione dei risultati risulta spesso complicata e contraddittoria in funzione dei criteri di inclusione applicati nei diversi studi. Infatti, alcuni studi presenti in letteratura non evidenziano una variazione o un aumento della concentrazione di mucine e proteine.

La prevalenza della sindrome di occhio secco risulta maggiore nelle donne rispetto agli uomini. Nello studio condotto dall'Università di Waterloo su un campione di 39 donne in post menopausa è stato posto in evidenza un aumento significativo di MUC1 e MUC16 comparato con i soggetti controllo asintomatici. Ciò suggerisce l'ipotesi che l'aumento della concentrazione di mucine possa rappresentare un meccanismo compensatorio in risposta all'irritazione. ⁽⁷⁹⁾

La maggior espressione di mucine può, quindi, rappresentare una risposta compensatoria per riparare aree localizzate che hanno subito la perdita di mucine sulla superficie apicale a causa del potenziale rilascio di mediatori infiammatori da parte del segmento esterno delle proteine di membrana. ⁽⁸⁰⁾

Dai risultati emersi, l'incremento di fotofobia, staining con NaFl e verde di lissamina sono correlati ad un aumento di MUC16, così alla riduzione di staining con fluoresceina sodica corrisponde una diminuzione di MUC5AC.

Inoltre, la penetrazione del colorante rosa bengala è stato dimostrato essere il risultato, nell'occhio secco, sia della perdita delle MUC16 sia della loro alterata glicosilazione.

Partendo dal presupposto che le mucine associate alla membrana abbiano una funzione lubrificante, idratante e protettiva della superficie oculare, si deduce che la comprensione del meccanismo alla base del loro rilascio possa permettere una miglior consapevolezza dell'eziologia dell'occhio secco.

Tra le tecniche diagnostiche più recenti risulta di particolare importanza la microscopia confocale in vivo, una tecnica non invasiva che permette la valutazione dei segni di danneggiamento della superficie oculare a livello cellulare. Tale indagine include aspetti quali la riduzione della densità cellulare corneale e congiuntivale, le variazioni a livello dei nervi corneali come la riduzione della densità nervosa sub basale e l'aumento della tortuosità. ⁽⁸¹⁾

La scansione laser permette una facile identificazione delle cellule congiuntivali di globet a testimonianza del fatto che potrebbe costituire un valido strumento per valutare e monitorare i danni della superficie oculare correlati all'occhio secco.

Un altro parametro interessante riguarda la sensibilità della superficie oculare, l'ipoestesia infatti può portare a disordini epiteliali. Tale indicatore presenta scarse correlazioni con gli altri test diagnostici ma aumenta in proporzione alla gravità della sindrome di occhio secco fino a raggiungere una specificità del 96% e una sensibilità del 19%.

2.4.2 Staining della superficie corneale

Nell'ambito del danneggiamento della superficie oculare si registra lo staining, caratteristico di diverse patologie.

L'istillazione di coloranti gode di ampia diffusione nella pratica clinica ai fini della diagnosi e gestione dell'occhio secco. Tra i più utilizzati si possono annoverare la fluoresceina sodica, il rosa bengala e il verde di lissamina.

La fluoresceina penetra laddove l'integrità epiteliale risulta compromessa come ad esempio nel caso di rottura delle tight junction o difetti a livello del glicocalice. Il suo picco di eccitazione si localizza alla lunghezza d'onda di 495 nm motivo per il quale viene utilizzato il filtro blu cobalto e il filtro giallo per una visualizzazione adeguata al biomicroscopio. Il rosa bengala, invece, crea staining dove le cellule

dell'epitelio corneale non sono protette dalle mucine o dal glicocalice, le cellule morte e degenerate inducendo lacrimazione riflessa poiché dà una sensazione pungente. Il verde di lissamina è meno tossico per la superficie oculare rispetto al rosa bengala. Si tratta di un colorante vitale e colora le cellule epiteliali solo se la membrana cellulare si presenta danneggiata tanto che il suo uso ha ampiamente sostituito quello del rosa bengala.

Lo staining corneale e congiuntivale si sono dimostrati segnali significativi nell'occhio secco severo mentre nell'occhio secco moderato presenta una scarsa correlazione con la severità della patologia.

Il verde di lissamina è utilizzato principalmente per la valutazione del danno congiuntivale e del margine palpebrale. La fluoresceina risulta particolarmente utile per la valutazione dei danni corneali, per quanto riguarda l'istillazione risulta importante eliminare l'eccesso di fluoresceina per ottenere una minima variazione di volume. ⁽⁴⁴⁾ Le ricerche recenti mostrano una preferenza per il verde di lissamina nell'osservazione della Lid Wiper Epitheliopathy. In particolare, una piccola porzione della congiuntiva marginale della palpebra superiore ed inferiore funziona come un "tergicristallo" che distribuisce il film lacrimale sulla superficie oculare. Normalmente la palpebra tergicristallo è ricca di cellule di goblet e rappresenta il tessuto congiuntivale più sensibile di tutta la superficie oculare. Le ipotesi più gettonate riguardano il legame con l'aumentata frizione dovuta al contatto diretto tra le superfici durante l'ammiccamento o le forze idrodinamiche indotte dalla viscosità lacrimale. ⁽⁸²⁾

Si ricorda che i test menzionati non sono specifici per l'occhio secco.

L'esecuzione di alcuni test può risultare problematica quando usata in una popolazione in assenza di valori di riferimento normali. Per esempio, molte citochine lacrimali e metalloproteinasi tendono ad aumentare con l'età e in letteratura non sono stati pubblicati i limiti superiori dei valori norma, con conseguente limite nell'efficacia di tali test come strumenti diagnostici.

Per quanto riguarda la gestione e il trattamento dell'occhio secco i sintomi possono migliorare ma non sparire completamente. Il trattamento consiste nella riduzione delle cause ambientali, nell'interruzione dell'assunzione di farmaci che causano o peggiorano la sensazione di occhio secco e nella gestione delle

condizioni oculari o sistemiche che contribuiscono ad incrementare la sindrome di occhio secco. ⁽⁸³⁾

È riconosciuta globalmente la necessità di trattamento della sindrome di occhio secco sempre più presente nella società moderna, in particolare, diviene imprescindibile la presenza di una strategia che comprenda diversi aspetti nella valutazione dell'occhio secco a partire dai sintomi lamentati, la fisiologia delle ghiandole di Meibomio, la qualità e quantità dello strato lipidico. Se tali aspetti non vengono presi in considerazione probabilmente il paziente continuerà a lamentare insoddisfazione nei confronti dei trattamenti prescritti. Dunque, si sottolinea l'importanza rivestita dalla fase di riconoscimento e diagnosi accurata delle cause scatenanti prima di procedere con una specifica strategia di trattamento.

3. Relazione tra sintomi e segni di occhio secco

Il focus dell'elaborato consiste nello studio del rapporto che intercorre tra sintomi e segni di occhio secco. Tra i test presi in esame, relativi alla valutazione dei segni della sindrome di occhio secco, vi sono quelli deputati alla determinazione della qualità e quantità del film lacrimale e quelli specifici per l'osservazione dell'integrità della superficie oculare.

L'aspetto sul quale si intende porre l'accento riguarda la mancanza di corrispondenza lineare tra sintomi e segni che porta alla necessità di una rivisitazione sistematica dei dati citati in letteratura per comprendere meglio l'incoerenza che intercorre tra questi due parametri.

Sono stati condotti diversi studi votati ad indagare la relazione tra sintomi e segni nell'occhio secco. In particolare, risulta di spicco uno studio condotto da GLOSSY (Groningen LOngitudinal Sicca Study) che prende le mosse dalla valutazione dell'occhio secco con l'ausilio di sei test quali l'osmolarità lacrimale, il test di Schirmer, tempo di rottura del film lacrimale (BUT), staining congiuntivale e corneale e disfunzione delle ghiandole di Meibomio tenendo conto anche di una serie di variabili indipendenti quali variabili demografiche, ambientali, malattie sistemiche e uso di medicinali. Questo studio di largo respiro ha dimostrato che la discordanza esistente tra segni e sintomi rappresenta un indice di salute percepito soggettivamente. Quindi, quando il soggetto ha un'elevata consapevolezza del basso livello di salute si riscontra più facilmente la concomitanza tra sintomi e segni. ⁽⁸³⁾

Lo studio parte dall'assunto che i sintomi singolarmente non sono sufficienti ai fini della diagnosi e della gestione dell'occhio secco. Molti pazienti esperiscono: irritazione oculare, secchezza, stanchezza oculare, fluttuazioni visive, bruciore, sensazione di corpo estraneo e sensazione pungente. Tali sintomi possono portare a gravi limitazioni funzionali nello svolgimento delle attività quotidiane e nella qualità di vita. È stato dimostrato, infatti, che una serie di condizioni sistemiche, fattori ambientali, disordini oculari possono avere un'influenza evidente sugli eventi fisiopatologici che conducono alla perdita dell'omeostasi della superficie oculare.

3.1 Associazione tra test soggettivi ed esami clinici

Un'analisi accurata e una classificazione puntuale dell'occhio secco risulta complessa data la natura eterogenea della malattia e la vasta gamma di sintomi che la contraddistinguono.

Nei pazienti affetti da sindrome di Sjogren in forma severa, si nota di frequente che il deficit della componente acquosa è accompagnato da secchezza della mucosa orale, presenza di anticorpi e la biopsia della ghiandola lacrimale risulta positiva. Tuttavia, nelle diverse stadiazioni di occhio secco la correlazione tra sintomi e segni appare scarsa e ciò rende i sintomi una variabile importante, componente fondamentale nella diagnosi di occhio secco.

Tra gli studi di maggior spicco si può fare riferimento al confronto condotto tra il *Dry Eye Questionnaire* (DEQ), presentato come strumento utile per investigare i sintomi in pazienti con occhio secco da Sindrome di Sjogren, occhio secco non-Sindrome di Sjogren e soggetti normali e i risultati dei test clinici. In particolare, l'obiettivo prefissato dallo studio aveva come punti focali l'indagine relativa alla frequenza dei sintomi, all'intensità e alla loro evoluzione nel corso della giornata. Inoltre, siccome i sintomi di occhio secco possono subire un'influenza significativa da parte dell'età, al fine di rispecchiare maggiormente la realtà, il campione è stato selezionato in modo tale da rientrare in un range tra i 35 e i 65 anni di età.

La selezione dei potenziali partecipanti è avvenuta tramite la somministrazione di uno screening di autovalutazione dell'occhio secco con domande relative alla frequenza della sensazione di secchezza, all'intensità diurna dei sintomi e alla loro interferenza sulla qualità della vita. I soggetti che non presentavano sindrome di Sjogren hanno preso parte alla ricerca solo se sintomatici con risposta al questionario almeno "qualche volta".

I criteri di inclusione per i soggetti con sindrome di Sjogren sono stati stabiliti con le medesime modalità. Invece, per quanto riguarda i soggetti controllo la selezione è avvenuta a partire da liste di pazienti che non presentavano codici di occhio secco o che presentavano una risposta meno frequente rispetto a "qualche volta".

Dallo studio, inoltre, sono stati esclusi i portatori di lenti a contatto.

I test eseguiti nel corso dello studio sono: stadiazione del rossore bulbare tramite biomicroscopia, test di Schirmer, tempo di rottura con istillazione di fluoresceina, staining fluoresceinico e con il verde di lissamina, valutazione del rossore palpebrale, delle ghiandole di Meibomio e dell'irregolarità del margine palpebrale.

I dati ottenuti evidenziano che più del 75% dei soggetti con sindrome di Sjogren e il 55% dei soggetti con occhio secco non dovuto alla sindrome di Sjogren riportano di essere almeno moderatamente disturbati da sintomi di *discomfort*, secchezza e stanchezza oculare.

Dalle indagini condotte sui test clinici emerge che, generalmente, i soggetti controllo o con occhio secco Non-Sjogren non presentano un valore superiore a 2 nella valutazione biomicroscopica dello staining fluoresceinico. Al contrario, il 42.9% dei soggetti con occhio secco da sindrome di Sjogren è caratterizzato da staining corneale centrale e inferiore. Per quanto riguarda lo staining dato dal verde di lissamina, il 57.1% dei soggetti con sindrome di Sjogren riporta uno staining di grado 3-4 con localizzazione nasale. Invece, i soggetti con occhio secco non-Sjogren presentano i medesimi segni ma per una percentuale nettamente inferiore, solo l'8.2%. La zona temporale mostra uno staining meno evidente riportato dal 48% dei soggetti con sindrome di Sjogren e dal 7% dei Non-Sjogren.

Con riferimento alle correlazioni esistenti tra i vari segni clinici, misurati nel corso dello studio, si nota che l'associazione appare scarsa e non significativa tra la valutazione palpebrale e gli altri esami oggettivi mentre le correlazioni maggiori si registrano con la stadiazione dello staining corneale inferiore.

Per quanto concerne la relazione tra segni clinici e sintomi abitualmente lamentati, un legame statisticamente significativo si verifica tra lo staining corneale che interessa la porzione inferiore e la frequenza e l'intensità di *discomfort* e secchezza la sera, correlazioni moderate interessano anche questi sintomi in relazione al test di Schirmer, al tempo di rottura del film lacrimale e allo staining corneale. L'intensità della secchezza al mattino, inoltre, mostra una correlazione maggiore con il risultato del test di Schirmer. ⁽⁸⁴⁾

Con riferimento ai risultati raccolti, i soggetti controllo non presentano sintomi frequenti o costanti. Invece, tra i soggetti con sindrome di Sjogren e i pazienti con

occhio secco non affetti da sindrome di Sjogren i sintomi riportati più frequentemente sono secchezza, seguita da *discomfort* e stanchezza oculare.

Lo studio pone in evidenza come la popolazione controllo risulti molto meno sintomatica rispetto ai soggetti con occhio secco conclamato. Tuttavia, tale distinzione appare meno evidente rispetto a quanto riportato dalle misure cliniche standard. Ciò sottolinea che i pazienti sintomatici non sempre risultano identificabili tramite la presenza di segni clinici positivi e che misure standardizzate e precise dei sintomi sono una tappa imprescindibile nella diagnosi di occhio secco.

Come sospettato, lo studio proposto identifica come gruppo maggiormente sintomatico quello dei soggetti affetti da sindrome di Sjogren. I sintomi indagati attraverso il questionario DEQ vengono definiti frequenti, intensi e fastidiosi. Tra questi pazienti, spesso, i risultati degli esami clinici risultano positivi, dimostrando deficit della componente acquosa, danni a livello della superficie oculare che risultano in valori minimi riscontrati nel test di Schirmer, basso tempo di rottura del film lacrimale e staining positivo della superficie congiuntivale.

Inoltre, uno dei risultati che desta maggior interesse riguarda la porzione corneale interessata maggiormente dallo staining, ovvero, il quadrante inferiore. Le ragioni di tale distribuzione possono essere ricercate nella maggior azione di sfregamento esercitata a livello della zona intrapalpebrale nasale-inferiore oppure, un ruolo chiave potrebbe essere esercitato dall'eziologia autoimmune della sindrome di Sjogren, l'infiammazione che ha origine dalle componenti lacrimali dei soggetti con sindrome di Sjogren resta a contatto per un tempo maggiore con la porzione corneale nasale-inferiore a causa del percorso tradizionale del drenaggio lacrimale. Il contatto potrebbe risultare prolungato anche per il ridotto turnover lacrimale che caratterizza i pazienti in questione.

In relazione ai soggetti Non-Sjogren lo studio riporta valori variabili. In particolare, mostrano un tempo di rottura ridotto e un aumentato staining corneale nasale con il verde di lissamina comunque in misura minore rispetto ai soggetti con sindrome di Sjogren.

Le correlazioni più significative si riscontrano tra staining corneale e congiuntivale, in modo inversamente proporzionale con il tempo di rottura del

film lacrimale (BUT). Tale dato è di particolare interesse poiché il tempo di rottura è uno degli esami clinici votato alla valutazione dell'instabilità lacrimale.

Dallo studio si deduce che un soggetto che presenta un film lacrimale instabile o inadeguato riporta più sintomi di irritazione oculare e a sua volta il danneggiamento della superficie corneale tende a generare sintomi.

I soggetti con occhio secco riferiscono, spesso, che i sintomi avvertiti peggiorano la sera suggerendo una componente legata all'ambiente e alle mansioni svolte nell'eziologia dei sintomi.

3.1.1 Correlazione tra il punteggio del questionario OSDI e test oggettivi

Per quanto riguarda, invece, l'occhio secco di modesta entità l'evidenza clinica dimostra che i test oggettivi non sempre sono applicabili nella pratica clinica poiché i segni riscontrati mancano in specificità e un approccio più comune alla diagnosi consiste nell'affidarsi alla ricostruzione anamnestica del paziente e ai sintomi riferiti dallo stesso.

Diversi studi recenti sono giunti alla definizione di occhio secco a partire dalla presenza frequente di sintomi di secchezza oculare. Tale spiegazione risulta ragionevole alla luce del fatto che il trattamento di prima scelta nel caso di occhio secco si occupa primariamente di definire i sintomi lamentati dal paziente. Nella pratica clinica, infatti, i test oggettivi spesso sono eseguiti in un secondo momento con l'intenzione di confermare o meno la diagnosi in pazienti sintomatici.

A tal proposito, l'obiettivo cardine dello studio pubblicato da Acta Ophthalmologica è quello di dimostrare l'assenza di correlazione tra segni e sintomi di occhio secco. In particolare, l'analisi è stata condotta raccogliendo i dati a partire dal punteggio del questionario OSDI (Ocular Surface Disease Index) mentre per quanto riguarda i segni lo studio si concentra sui risultati di test quali test di Schirmer, tempo di rottura del film lacrimale, staining fluoresceinico e con il verde di lissamina e valutazione delle ghiandole di Meibomio.

Per ogni misura lo studio ha riportato il coefficiente di correlazione di Pearson (r^2) che rappresenta la proporzione tra la variabilità dei dati e la correttezza del modello statistico utilizzato. Il coefficiente calcolato non supera $r^2 = 0.17$.

I coefficienti di Pearson medi per l'osmolarità ($r^2=0.07$), per il tempo di rottura ($r^2=0.12$), per il test di Schirmer ($r^2=0.09$), per lo staining corneale e

congiuntivale ($r^2=0.16-0.17$), per la stadiazione delle ghiandole di Meibomio ($r^2=0.11$) e per il questionario OSDI ($r^2=0.11$) dimostrano correlazioni significativamente scarse, motivo per cui si sottolinea come nessun segno o sintomo individualmente dimostri concordanza con gli altri test. ⁽⁸⁵⁾

Le discrepanze tra i test individuali spesso interessano le forme medio moderate di occhio secco. Infatti, all'interno di questo gruppo tra coloro che mostrano evidenze cliniche di occhio secco solo il 57% riporta i relativi sintomi ovvero un punteggio maggiore di 15 al questionario OSDI e solo il 39% dei pazienti con occhio secco presentano chiare evidenze di staining corneale.

Data la natura complessa e multifattoriale della malattia un grave limite nella diagnosi è rappresentato dal fatto che difficilmente ad un paziente con occhio secco ma privo di sintomi venga diagnosticata la patologia. In questo modo, il vasto spettro della sindrome di occhio secco risulta significativamente sottovalutato e può verificarsi un vero e proprio fallimento nell'identificazione di un soggetto con occhio secco moderato, potenziale candidato per un intervento tempestivo che potrebbe permettere di prevenire la comparsa di ulteriori sintomi e un successivo peggioramento della sindrome.

Diversi studi hanno dimostrato che l'osmolarità lacrimale presenta il legame più elevato con la severità della malattia e con la risposta alla strategia terapeutica selezionata.

Tuttavia, l'osmolarità lacrimale è stata criticata per la sua mancanza di correlazione con gli altri sintomi e segni oggettivi. ⁽⁸⁶⁾

Inoltre, lo studio pone l'accento sulla disfunzione delle ghiandole di Meibomio, la forma prevalente di occhio secco evaporativo, in particolare la tipologia asintomatica risulta più comune rispetto a quella sintomatica. Dunque, l'approccio che si limita alla valutazione dei sintomi non sembra appropriato alla stima della disfunzione delle ghiandole di Meibomio.

Tra le ragioni che motivano la scarsa correlazione tra i parametri presi in esame si possono annoverare la perdita di omeostasi e il conseguente aumento dell'instabilità del film lacrimale, nell'occhio secco ciò causa fluttuazioni tra i valori dei due occhi che influiscono sulle misure. Inoltre, i valori osservati risultano in funzione della severità della patologia.

I questionari hanno dimostrato che spesso non hanno la capacità di distinguere i soggetti controllo e i pazienti con occhio secco moderato. È matematicamente impossibile correlare i risultati oggettivi a valori assoluti relativi ai sintomi poiché bisogna riconoscere come i sintomi associati ad un'irritazione della superficie oculare siano comuni ad una serie di altre patologie del segmento anteriore fornendo, quindi, un'ulteriore ragione per cui non è sufficiente basarsi esclusivamente sui sintomi ai fini della diagnosi e della gestione dell'occhio secco. Inoltre, il test BUT è caratterizzato da un punteggio che può subire variazioni significative date dal volume di fluoresceina istillato, dalle irregolarità della superficie corneale o dall'inadeguato assorbimento da parte delle mucine. Tali fattori confondenti si riportano anche in pazienti con congiuntivocalasi, condizione che ha molti aspetti in comune con i sintomi di occhio secco e può contribuire all'instabilità lacrimale e allo staining della superficie corneale. La diagnosi differenziale è possibile poiché l'eziologia della congiuntivocalasi non origina a partire dalle ghiandole lacrimali o di Meibomio.

Soprattutto negli stadi iniziali della malattia, anche la valutazione dello staining corneale non è sufficiente ai fini della diagnosi di occhio secco. In uno studio condotto da Sullivan, infatti, solo il 45% dei soggetti mostra chiare evidenze di staining corneale.

Diverse evidenze scientifiche, supportano la tesi per cui l'iperosmolarità lacrimale contribuisce ed ha un ruolo cardine nei meccanismi coinvolti nello sviluppo e nella progressione dell'occhio secco. Infatti, è risaputo che l'elevata osmolarità induce apoptosi e riduce la capacità delle molecole mucomimetiche di lubrificare la superficie oculare che può tradursi in un danneggiamento permanente della superficie oculare e nella degradazione della qualità visiva.⁽⁸⁷⁾ La registrazione dell'osmolarità lacrimale potrebbe rappresentare più efficacemente il metodo per eseguire una diagnosi differenziale. Tuttavia, il limite è rappresentato dal fatto che, sebbene il risultato dimostri una discreta costanza tra i due occhi e nel corso del tempo nei soggetti normali, nei soggetti con occhio secco mostra una sostanziale variabilità. Si pensa che ciò sia dovuto all'instabilità del film lacrimale, caratteristica dei soggetti con occhio secco e può essere utilizzato come una sorta di campanello d'allarme che richiede un approfondimento della diagnosi. L'aumentata variabilità può influire ulteriormente nella mancanza di

correlazione con altri segni clinici portando a nuove consapevolezze atte ad ottimizzare l'approccio alla diagnosi di occhio secco.

Gli studi condotti per osservare la relazione che lega i segni e i sintomi dell'occhio secco hanno dimostrato, per quanto riguarda l'associazione tra il test di Schirmer, il più comune per la valutazione della produzione lacrimale, la mancanza di correlazione con i punteggi del questionario OSDI.

Il questionario atto a diagnosticare la sintomatologia di occhio secco si basa sulle risposte soggettive dei pazienti. Ogni risposta è valutata a partire da una scala che va da 0 a 100. Alle 12 domande viene associato un valore che va da 0 a 4.

0=nessuna volta

1= qualche volta

2= metà delle volte

3= la maggior parte delle volte

4= tutte le volte

Ogni punteggio viene assegnato con riferimento alla frequenza con la quale vengono avvertiti i sintomi.

Il punteggio viene calcolato sommando i punti assegnati a ciascuna domanda, successivamente il valore si moltiplica per 25 e si divide per il totale delle domande a cui è stata data una risposta.

La relazione che intercorre tra segni e sintomi di occhio secco è stata descritta attraverso il coefficiente di correlazione di Spearman (r_s). In particolare, è stata individuata una correlazione negativa tra il tempo di rottura del film lacrimale, il punteggio del questionario OSDI e il test di Schirmer. Ciò significa che mentre i risultati del tempo di rottura aumentano o diventano migliori, il punteggio dell'OSDI diminuisce o individua meno sintomi. Per quanto riguarda il test di Schirmer lo studio riporta sempre una correlazione negativa, quindi, all'aumentare dei valori dello Schirmer o quando migliorano, il punteggio dell'OSDI rileva meno sintomi.

Gli unici test definiti statisticamente significativi riguardano il tasso di ammiccamento e la sensibilità al contrasto. Il tasso di ammiccamento nello studio risulta significativamente relazionato al punteggio del questionario, infatti, il

coefficiente di correlazione indica che ad un basso tasso di ammiccamento corrisponde una maggior probabilità che si verifichi la presenza di sintomi legati all'occhio secco.

Uno studio condotto dal dipartimento di oftalmologia di Harvard ha posto l'accento sull'influenza dell'ammiccamento nell'ambito dell'occhio secco, focalizzandosi nello specifico su come diversi individui che presentano la patologia possano avere una differente capacità nel modulare il pattern di ammiccamento con successo per mantenere una performance visiva ottimale. Nell'occhio secco l'ammiccamento si ipotizza possa funzionare come un meccanismo di compensazione in presenza di un film lacrimale instabile e potrebbe essere la causa di un ulteriore peggioramento della funzione visiva. La ricerca si è concentrata sul tempo totale speso dai soggetti con l'occhio chiuso che potrebbe rappresentare l'indice fondamentale per quanto riguarda le modalità attraverso le quali l'occhio secco interferisce con la funzione visiva. È stata riscontrata una differenza sostanziale tra il soggetto con occhio secco e il soggetto normale che consiste nel tempo di contatto palpebrale. Dalle ricerche condotte sulla durata dell'ammiccamento è emerso che nei soggetti con occhio secco si presentava più spesso una durata maggiore e anomala della chiusura palpebrale. Nello specifico, dai risultati emerge che i soggetti con occhio secco spendono il 4.5% di un minuto con gli occhi chiusi mentre i pazienti controllo presentano un valore significativamente diverso pari allo 0.7% di un minuto. ⁽⁸⁸⁾

Il concetto di durata media dell'ammiccamento è stato successivamente ampliato, sempre nell'ambito dello studio, alla valutazione del tempo di contatto interpalpebrale.

In particolare, la durata del contatto risulta 6.4 volte maggiore nei soggetti con occhio secco rispetto ai soggetti normali. Ciò indica che per ogni ammiccamento i pazienti con occhio secco mantengono le palpebre chiuse per un periodo significativamente maggiore.

Tale valore riflette più chiaramente la necessità dei soggetti con occhio secco di un ricambio più frequente del film lacrimale durante le funzioni visive rispetto al semplice test relativo al tasso di ammiccamento che non considera la media del tempo totale di chiusura palpebrale.

Anche per la sensibilità al contrasto si registra una correlazione negativa, i risultati ottenuti vedono in corrispondenza all'aumento dei valori di sensibilità al contrasto la conseguente riduzione del punteggio dell'OSDI. Tale effetto è consistente soprattutto nei casi di occhio secco severo dove l'occhio secco implica una bassa sensibilità al contrasto come conseguenza di una cheratite puntata superficiale.

Inoltre, non esiste un legame univoco tra tempo di rottura del film lacrimale e il punteggio dell'OSDI. Tuttavia, sebbene non vi sia una relazione significativa tra le due variabili, il coefficiente di correlazione rileva che nel caso di un punteggio elevato ottenuto al BUT si ha una diminuzione o miglioramento dei risultati ottenuti nell' OSDI. ⁽⁸⁹⁾

Tra le associazioni non significative, quindi, si possono annoverare quelle tra il test di Schirmer o gli altri test clinici per la diagnosi di occhio secco e un argomento indagato dal questionario preso in esame singolarmente. L'unica eccezione ricade sulla presenza di un'associazione positiva trovata tra la domanda relativa alla presenza di iperemia e anomalie delle ghiandole di Meibomio. La disfunzione delle ghiandole di Meibomio è clinicamente significativa nella diagnosi di occhio secco anche se il punteggio della secrezione delle ghiandole di Meibomio presenta una scarsa correlazione con il questionario OSDI. Un aspetto controintuitivo riguarda però il fatto che all'aumentare dell'espressione delle ghiandole di Meibomio si ha un aumento del punteggio OSDI.

Come sottolineato in precedenza, tra i pazienti che presentano una disfunzione delle ghiandole di Meibomio, la forma prevalente di occhio secco evaporativo, i soggetti asintomatici sono più comuni rispetto ai soggetti sintomatici. Dunque, un approccio votato esclusivamente alla valutazione dei sintomi non è consono ai fini della diagnosi di *dry eye*.

In definitiva, i diversi studi pongono enfasi sul fatto che l'associazione tra segni e sintomi di occhio secco sia scarsa e inconsistente e ciò implica particolare attenzione nella diagnosi di occhio secco che richiede test clinici ma allo stesso tempo un'indagine che si focalizzi sulla valutazione dei sintomi avvertiti. La complessità diagnostica dell'occhio secco, quindi, è insita nell'incapacità da parte degli operatori di creare una vera e propria sinergia tra valutazione dei sintomi e risultati clinici.

3.2 Ipotesi per spiegare la scarsa correlazione tra sintomi e segni di occhio secco

Le motivazioni alla base della scarsa correlazione tra sintomi e segni di occhio secco si possono ricercare nell'eterogeneità della patologia. I test eseguiti generalmente nella pratica clinica indagano una specifica componente della sindrome di occhio secco. Di conseguenza, un paziente che presenta un risultato nella norma al test di Schirmer, potrebbe riportare ugualmente i sintomi di occhio secco relativi ad una disfunzione delle ghiandole di Meibomio. Ne deriva che una classificazione dell'occhio secco all'interno di diversi sottogruppi per esempio suddividendo i sintomi relativi al deficit di componente acquosa, i sintomi legati alla disfunzione delle ghiandole di Meibomio e i sintomi connessi ad anomalie muciniche, si potrebbe procedere ad un'analisi più ragionevole della correlazione tra sintomi e segni.

Un'altra spiegazione ricade sul fatto che spesso i test di occhio secco non riflettono in modo accurato le condizioni del film lacrimale limitandone così la validità come test di screening.

Uno studio condotto su 635 pazienti affetti da occhio secco ha riportato uno scarso legame tra i diversi test oggettivi quali Schirmer, staining fluoresceinico e tempo di rottura del film lacrimale.⁽⁹¹⁾ Infatti, gli esami clinici hanno come obiettivo la valutazione di vari aspetti del processo di evoluzione dell'occhio secco, motivo per cui non vi è una vera e propria correlazione tra loro.

Mentre test quali il tempo di rottura, lo staining corneale e congiuntivale e il test di Schirmer hanno un ruolo informativo preponderante nelle forme di occhio secco severo, la misurazione dell'osmolarità lacrimale rende possibile una valutazione più efficace che spazia tra le condizioni normale, medio-moderata e severa dell'occhio secco.

In relazione ai sintomi, alla scarsa associazione tra segni e sintomi contribuiscono anche le variazioni che intervengono nei diversi momenti della giornata e in differenti ambienti. I test, infatti, hanno dimostrato una scarsa ripetibilità con variazioni significative nel corso della giornata, in funzione di variabili quali le condizioni ambientali, la temperatura e l'umidità.

A titolo esemplificativo, è stato riscontrato che la percentuale di soggetti con occhio secco Non-Sjogren che lamentano sintomi da moderati a severi subisce un aumento dal 32% al mattino fino al 60% alla sera.

La ripetibilità nella misurazione dei sintomi risulta maggiore rispetto a quella dei test oggettivi. Anche la correlazione tra i diversi questionari è significativa soprattutto tra OSDI, McMonnies e NEI VFQ-25.

Un'altra spiegazione relativa alla minima correlazione tra segni e sintomi considera il fatto che sintomi e segni possano presentarsi indipendentemente uno dall'altro. Alcuni pazienti sintomatici presentano danni minimi alla superficie oculare mentre altri mostrano segni evidenti di occhio secco in assenza di sintomi specifici. Uno studio ha constatato che in un campione di 344 partecipanti solo il 57% con evidenze cliniche di occhio secco riportava un punteggio maggiore di 15 nel questionario OSDI. ⁽⁹¹⁾

Tra le ipotesi rientrano anche il fatto che spesso nella valutazione dei sintomi si considerano fattori come sensazioni soggettive che difficilmente si possono tradurre in segni oggettivi, misurabili e l'intervento di un'iperalgia corneale che porta a *discomfort* oculare prima che i segni clinici possano essere evidenti. La teoria sostiene che all'aumentare del danno intervenuto sulla superficie oculare la sensibilità corneale diminuisca e allo stesso tempo si abbia una riduzione dei sintomi avvertiti dal paziente. La riduzione di sensibilità, inoltre, è supportata dall'evidenza che vede l'ipoestesia come un processo fisiologico legato all'età.

3.3 Età come fattore di rischio di occhio secco

Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di occhio secco riveste un ruolo di spicco l'età che rappresenta uno dei possibili meccanismi coinvolti negli aspetti eziologici. Infatti, è stato dimostrato che l'età e il sesso femminile sono considerati tra i maggiori fattori di rischio per l'occhio secco.

Con l'aumento dell'età media della popolazione e dell'aspettativa di vita la sindrome di occhio secco rimane tra le patologie che richiedono sempre maggior consapevolezza e un intervento tempestivo.

I cambiamenti della superficie oculare e degli annessi legati all'età includono la lassità palpebrale, atrofia delle ghiandole di Meibomio, ostruzione funzionale del percorso di deflusso lacrimale, congiuntivocalasi, anomalie dell'ammiccamento,

diminuzione del volume lacrimale e aumentato tempo di rottura con conseguente occhio secco. Diverse variazioni istopatologiche interessano la ghiandola lacrimale in funzione dell'età come infiltrazioni linfocitiche e fibrosi.

Come esposto in precedenza, un disordine tipicamente legato all'età è rappresentato dalla congiuntivocalasi, una condizione in cui la congiuntiva si piega e diviene ridondante e può ostruire il puntino lacrimale e causare *discomfort* oculare.

Vi sono ancora controversie per capire se sia l'età a condurre all'occhio secco o se l'occhio secco sia una malattia correlata all'età ma con meccanismi differenti rispetto all'invecchiamento. ⁽⁹²⁾

Similmente all'occhio secco autoimmune l'occhio secco legato all'età è caratterizzato da un'inflammatione significativa e da una complessa risposta autoimmune che nel tempo conduce ad alterazioni profonde della ghiandola lacrimale e della superficie oculare.

Spesso, l'invecchiamento è caratterizzato da comorbidità come per esempio malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2, depressione, glaucoma e altre patologie oculari. Alcune di queste patologie o i trattamenti usati possono avere effetti secondari deleteri sulla superficie oculare. Un esempio immediato è il diabete mellito che coinvolge la retina, la ghiandola lacrimale e i nervi corneali ed è frequentemente associato ad occhio secco.

L'alterazione dell'omeostasi della superficie oculare secondaria a terapie sistemiche o oculari può comportare occhio secco. Per esempio, l'assunzione di antiipertensivi, antistaminici e antidepressivi sono riconosciuti come fattori che contribuiscono ad aggravare i sintomi di occhio secco.

Anche il sistema immunitario subisce gli effetti dell'età, il declino della funzione immunitaria è caratterizzato da una riduzione delle cellule T, infiammazioni croniche, autoimmunità, scarsa risposta ai vaccini e aumentata sensibilità alle infezioni. Una peculiarità dell'invecchiamento consiste nella presenza di un basso stato infiammatorio cronico che si contraddistingue per un generale aumento nella produzione di citochine infiammatorie. Gli studi più recenti sull'occhio secco hanno dimostrato un sempre più evidente spostamento dal paradigma dell'occhio secco come una mera patologia legata alla riduzione delle lacrime ad una

patologia dove l'infiammazione gioca un ruolo fondamentale. È emerso che nella congiuntiva e nel film lacrimale dei soggetti con occhio secco si registra un aumento significativo dei livelli di cellule T e mediatori quali IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-17 rispetto ai pazienti controllo.

L'effettiva influenza dell'età resta comunque irrisolta. Comunque, l'invecchiamento coinvolge meccanismi complessi dal punto di vista biochimico, molecolare e del sistema immunitario che possono anche interagire tra loro. L'infiammazione della superficie oculare riveste un ruolo fondamentale nell'occhio secco legato all'età e la comprensione dei meccanismi alla base dell'influenza dei fattori di rischio principali permetterebbe di implementare gli interventi anche in stadi precoci. ⁽⁹³⁾

3.4 Impatto dell'occhio secco su acuità visiva e sensibilità al contrasto

Un'altra variabile oggetto di studio con l'obiettivo di ottimizzare l'approccio al trattamento di occhio secco rendendolo più mirato, riguarda l'osservazione dell'impatto dell'occhio secco sulle funzioni visive.

È stata riscontrata un'incidenza significativa da parte dell'occhio secco sulla qualità della vita e sullo svolgimento di attività quotidiane quali la lettura, l'uso del computer e la guida. Quindi, la patologia si traduce in una riduzione sia della qualità della vita sia dell'effettiva funzionalità visiva. ⁽⁹⁴⁾

A tal proposito, lo studio preso in considerazione ha come oggetto d'indagine l'associazione tra sintomi e segni con l'acuità visiva e la sensibilità al contrasto.

L'indagine prende le mosse dall'evidenza che la cheratite superficiale puntata nell'occhio secco risulta associata ad un significativo deterioramento della funzionalità visiva e della qualità ottica misurata tramite la valutazione dell'acuità visiva che presenta continue fluttuazioni e della sensibilità al contrasto. Il danno della superficie oculare a livello della cornea centrale, inoltre, è associato ad un aumento delle aberrazioni di alto ordine così come l'instabilità del film lacrimale si traduce in una superficie oculare irregolare che a sua volta ha ripercussioni sulle funzioni visive.

Tra i metodi selezionati dallo studio ai fini della valutazione soggettiva della funzionalità visiva rientrano: l'acuità visiva ad alto e basso contrasto, l'acuità visiva dinamica e la sensibilità al contrasto. Il test della sensibilità al contrasto

costituisce un buon candidato per cercare di superare il limite rappresentato dalla scarsa capacità dell'acuità visiva ad alto contrasto di individuare patologie oculari in stadi precoci nei casi di presenza concomitante di malattie quali cataratta, glaucoma o altre patologie oculari. Inoltre, è noto che l'acuità visiva nell'occhio secco è soggetta a continue variazioni e per questo richiede un approfondimento tramite metodologie di indagine mirate.

La sensibilità al contrasto, dunque, si presenta come un metodo valido per studiare gli effetti dell'occhio secco sulla funzionalità visiva e l'eventuale progressione della sindrome. ⁽⁹⁵⁾

Dall'indagine, tuttavia, sono emerse interazioni non significative tra acuità visiva e OSDI o tra la sensibilità al contrasto e il questionario OSDI, così come l'assenza di un'associazione significativa tra la sindrome di Sjogren, l'acuità visiva, la sensibilità al contrasto e i sintomi di occhio secco.

Per quanto riguarda i segni, i risultati dell'analisi aggiustata mostrano la mancanza di associazione tra l'alterazione dell'integrità del film lacrimale, il tempo di rottura e un peggioramento evidente dell'acuità visiva. Contrariamente alle aspettative, è stato dimostrato che l'aumento dei detriti del film lacrimale presenta un'associazione significativa con il miglioramento dell'acuità visiva. L'ipotesi più accreditata per spiegare tale associazione controintuitiva riguarda la funzione di compensazione probabilmente esercitata dall'ammicciamento. Un maggior numero di ammiccamenti permette infatti una distribuzione del film lacrimale più efficace che permette di rimuovere i detriti contribuendo potenzialmente ad ottimizzare la visione. ⁽⁹⁶⁾

Dallo studio è emerso che nessuno tra i segni specifici di occhio secco ha effetti deleteri sull'acuità visiva. Inoltre, è stato posto l'accento su come una minor acuità visiva porti più facilmente ad una percezione maggiore dei sintomi visivi di occhio secco, sebbene, la misurazione della sensibilità al contrasto si sia dimostrata più affidabile nel riconoscere una peggior stabilità del film lacrimale rispetto alla valutazione standard dell'acuità visiva.

Le conoscenze relative alle modalità con le quali l'occhio secco limita e diminuisce la performance visiva e lo svolgimento delle normali attività giornaliere legate alla visione risultano ancora poco chiare.

Il tentativo proposto dallo studio è quello di concentrarsi non meramente sulla misurazione standard dell'acuità visiva ad alto contrasto ma sulla funzione visiva che consiste nella valutazione dell'abilità di un individuo ad adempiere compiti richiedenti una particolare concentrazione visiva come la lettura, l'uso del computer, il lavoro professionale, la guida notturna o la visione della televisione. Tra i problemi visivi legati più frequentemente all'occhio secco si registrano: visione disturbata o offuscata e annebbiamento temporaneo che scompare con l'ammicciamento.

Tali cambiamenti transitori possono aggravarsi inficiando l'acuità visiva e la sensibilità al contrasto. Le anomalie create dalla rottura del film lacrimale tra un ammicciamento e l'altro contribuiscono a peggiorare la qualità dell'immagine retinica. In definitiva, è stato dimostrato da studi recenti che sia l'applicazione topica di lacrime artificiali che l'occlusione dei puntini lacrimali nei pazienti affetti da occhio secco migliorano l'acuità visiva e la sensibilità al contrasto contribuendo a regolarizzare l'epitelio corneale. ⁽⁹⁷⁾

3.5 Ruolo potenziale dei meccanismi nervosi nell'occhio secco

Si stanno sviluppando nuovi concetti relativi ai meccanismi patogenetici dell'occhio secco che mirano ad ottenere una diagnosi più precisa e puntuale. L'obiettivo primario consiste nel ricercare i processi che permettono una miglior correlazione tra i segni e i sintomi. Le evidenze disponibili suggeriscono che l'associazione tra segni e sintomi di occhio secco sono scarse e inconsistenti. Per migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi dell'occhio secco si è preso in considerazione il ruolo potenziale esercitato dai sintomi nocicettivi e nervosi.

I sintomi nocicettivi costituiscono la risposta fisiologica a stimoli nocivi e i sintomi neuropatici sono causati da una lesione o da una patologia del sistema nervoso somatosensoriale che può risultare dall'ipersensibilizzazione dei nervi somatosensoriali congiuntivali o della cornea centrale o periferica.

La mancanza di correlazione tra segni e sintomi di occhio secco si può individuare nel fatto che la sindrome può non essere il risultato di una disfunzione lacrimale o esserlo solo in parte. Per esempio, l'assenza o la scarsa presenza di segni di occhio secco potrebbe essere la conseguenza di sintomi che originano a partire da meccanismi neuropatici.

I sintomi causati da disfunzioni lacrimali sono più facilmente associati a segni come staining della superficie oculare, iperosmolarità, breve tempo di rottura del film lacrimale e la presenza di mediatori infiammatori sulla superficie oculare rispetto ai sintomi che variano significativamente in parte data la diversa attivazione per quanto riguarda la tipologia e la combinazione di nocicettori e in parte per il contributo di meccanismi neuropatici.

Spesso, i pazienti con diagnosi di occhio secco riferiscono sensazioni tipicamente legate a dolore spontaneo, disestesia, iperalgesia e allodinia, dovuta quest'ultima principalmente all'attivazione di afferenti non nocicettivi che operano all'interno di un sistema nervoso centrale danneggiato. ⁽⁹⁸⁾

Oltre al dolore nocicettivo che rappresenta la risposta fisiologica ad uno stimolo nocivo, il dolore neuropatico che potenzialmente svolge un ruolo significativo nell'ambito dell'occhio secco può cronicizzarsi e persistere anche in assenza dell'insulto iniziale. In particolare, il dolore nocicettivo è spesso associato ad un danneggiamento del tessuto con un sistema nervoso nella norma, è proporzionale allo stimolo e spesso si evolve con la risoluzione dell'infiammazione e la riparazione del danno tissutale. Al contrario, il dolore neuropatico è associato ad una disfunzione del sistema nervoso e non necessariamente corrisponde ad un danno del tessuto oculare, si tratta di casi in cui gli anestetici locali non sempre riducono il dolore corneale. Inoltre, non è raro che le due tipologie coesistano.

L'iperosmolarità lacrimale riveste un ruolo di spicco poiché viene considerata come il meccanismo alla base dell'infiammazione, del danno, dei sintomi e l'incipit degli eventi compensatori innescati dall'occhio secco. A sua volta, l'iperosmolarità stimola una cascata di eventi infiammatori che porta all'attivazione di cellule infiammatorie a livello della superficie oculare. I nervi corneali attivati rilasciano neuropeptidi che contribuiscono ad innescare altre forme infiammatorie. Di conseguenza, si crea un meccanismo che può tradursi in un'attivazione alterata dei nervi sensoriali oculari e riflettersi in dolore neuropatico. ⁽⁹⁹⁾ Studi recenti, pongono l'accento anche su un altro fattore interessante. Infatti, l'occhio secco risulta una conseguenza non solo delle disfunzioni relative alla produzione della componente acquosa, lipidica e mucinica ma anche dell'incapacità dei neuroni sensoriali di regolare la lacrimazione attraverso l'arco riflesso lacrimale. Oltre alla perdita di sensibilità

corneale correlata all'età, i sintomi di occhio secco possono essere accompagnati da una riduzione della sensibilità corneale e alterazioni delle proprietà dei neuroni afferenti tanto che si possono verificare conseguenze sia nella regolazione lacrimale sia relative al dolore oculare. ⁽¹⁰⁰⁾

A testimonianza di quanto appena esposto, uno studio condotto con l'ausilio della microscopia confocale ha riscontrato una riduzione della densità delle cellule del plesso nervoso sub basale in pazienti con più di 60 anni di età, occhio secco e ridotta sensibilità corneale dal punto di vista meccanico, chimico e termico.

Un'altra evidenza scientifica riguarda l'azione inibitoria dell'anestesia topica che riduce la lacrimazione basale e suggerisce quanto sia necessaria l'attività delle fibre nervose corneali per mantenere la stimolazione tonica della ghiandola lacrimale. Eliminando o inibendo questo stimolo sensoriale costante ci si aspetta che il flusso lacrimale riflesso diminuisca.

Nonostante diversi studi abbiano dimostrato come la disfunzione neurosensoriale possa essere una componente significativa, in alcuni pazienti, dei sintomi di occhio secco, tale aspetto non rientra in un protocollo di valutazione standard della sindrome di occhio secco e i test eseguiti di routine risultano inadeguati ai fini della valutazione somatosensoriale della cornea di pazienti con sintomi di occhio secco non direttamente correlati ad una disfunzione lacrimale.

Ancora una volta, la microscopia confocale si dimostra un sistema di prima scelta nell'identificazione dei cambiamenti morfologici del plesso nervoso sub basale collegati ad una disfunzione somatosensoriale. ⁽¹⁰¹⁾

La presenza di sintomi neuropatici può condurre ad una complessa gestione della sindrome di occhio secco. Tuttavia, se tali aspetti non vengono presi in considerazione si rischia di compromettere la riuscita dell'intervento.

Il contributo della componente neuropatica è maggiormente conosciuto in relazione alle forme severe e croniche dei sintomi ma non è conosciuta la sua influenza nelle forme medio-moderate. A titolo esemplificativo, la presenza di sintomi sproporzionati rispetto ai segni di occhio secco può essere indice del fatto che vi sia una componente neuropatica. Anche la risposta insoddisfacente nei confronti delle strategie terapeutiche selezionate può essere un campanello

d'allarme per un potenziale contributo neuropatico nella manifestazione dei sintomi.

In definitiva, per quanto riguarda la correlazione tra segni e sintomi, solo nelle forme più severe di occhio secco sono state registrate delle relazioni significative.

Tuttavia, è noto che la severità dei sintomi percepiti spesso non è equivalente ai segni clinici osservati e che esiste una proporzione significativa di pazienti che mostrano sintomi e segni spesso in conflitto.

I criteri diagnostici dell'occhio secco sintomatico si basano prevalentemente sulla valutazione della frequenza di sintomi comunemente legati all'occhio secco e alla somministrazione di questionari. Mentre, per l'osservazione dei segni clinici i limiti maggiori riguardano l'accuratezza delle tecniche di misurazione e di interpretazione, la mancanza di valori soglia standardizzati, la scarsa ripetibilità dei test a disposizione e l'eterogeneità dei campioni presi in esame.

I valori che bisognerebbe riconoscere nella pratica clinica, quindi, riguardano i valori soglia della sensibilità corneale, gli effetti dell'instabilità lacrimale e l'alterazione dell'omeostasi.

Per quanto riguarda la determinazione della variabilità dei sintomi risulta necessario anche studiare il potenziale danneggiamento neurale della superficie oculare.

Risulta, quindi, di estrema importanza lo studio del legame che intercorre tra sintomi e segni dell'occhio secco per raggiungere all'identificazione delle misurazioni più congrue ai fini della diagnosi, classificazione e valutazione clinica dell'occhio secco che conduca alla selezione dell'intervento terapeutico più adeguato.

4. Applicazione di lenti a contatto associata ad occhio secco

La mancanza di una correlazione significativa tra segni e sintomi di occhio secco resta una componente emblematica nello studio e nel trattamento della patologia e probabilmente rispecchia l'assenza di una completa consapevolezza relativa all'eziologia della condizione di occhio secco.

L'occhio secco legato al porto di lenti a contatto è un problema poco conosciuto ma allo stesso tempo molto comune in ambito clinico.

Per quanto riguarda la relazione che intercorre tra l'uso di lenti a contatto e l'occhio secco, il ruolo esercitato dalle lenti a contatto è reso evidente dai cambiamenti a livello congiuntivale. La congiuntiva bulbare ha una funzione critica nel mantenimento dell'integrità del film lacrimale e nella produzione mucinica. In particolare, dalla letteratura si evidenzia che la componente mucinica ha origine dalle cellule di Goblet, localizzate lungo l'epitelio congiuntivale, di qui, l'integrità del film lacrimale è strettamente dipendente dall'aderenza della porzione mucinica ai microvilli corneali. Qualsiasi evento impattante sulla salute delle cellule di Goblet può avere esiti negativi sulla stabilità del film lacrimale che a sua volta si riflette in sintomi di occhio secco. L'uso di lenti a contatto può portare a condizioni quali riduzione della densità delle cellule di Goblet dopo un periodo che varia tra i 3 e i 6 mesi di porto di lenti a contatto e percezione di sintomi legati all'incremento della frizione meccanica. Tuttavia, gli studi affermano che tali condizioni sono reversibili in seguito alla cessazione dell'uso di lenti a contatto. È stato riportato anche un aumento della densità delle cellule di Langerhans che suggerisce l'intervento di una componente infiammatoria. La presenza delle lenti a contatto, inoltre, interferisce a livello dello spessore del film lacrimale che è direttamente a contatto con la superficie oculare e con la congiuntiva, come evidenziato tramite la presenza di staining congiuntivale, indentazione congiuntivale e congiuntivocalasi.⁽¹⁰²⁾

Le ragioni primarie che conducono all'intolleranza alle lenti a contatto sono *discomfort* e secchezza. L'introduzione di questionari atti a identificare i sintomi dell'occhio secco nei portatori di lenti a contatto ha permesso di stabilire che il 50% dei portatori di lenti a contatto lamenta sintomi associati alla secchezza oculare, motivo per il quale molti pazienti lamentano il fatto di dover ridurre il tempo di porto. Dallo studio emerge anche che i portatori di lenti a contatto hanno

una probabilità 12 volte superiore rispetto agli emmetropi e 5 volte rispetto ai portatori di occhiali di riferire sintomi di occhio secco. ⁽¹⁰³⁾

Il ruolo esercitato dall'aumentata frizione rientra tra le cause primarie di sintomi avversi dovute all'uso di lenti a contatto poiché l'impatto interessa il glicocalice corneale. Il glicocalice costituisce una barriera idrofilica formata dalle mucine secrete dalle cellule epiteliali e gioca una funzione chiave per permettere di minimizzare la frizione dovuta agli ammiccamenti e per stabilizzare il film lacrimale.

La percentuale di abbandono dell'uso di lenti a contatto varia tra il 10-50% dopo 3 anni dalla prima applicazione. Il motivo è da ricercare nel *discomfort* dovuto alle lenti a contatto con il 70% di pazienti che riportano *discomfort* alla sera. In particolare, si tratta di una condizione caratterizzata da sensazioni oculari avverse episodiche o persistenti legate all'uso di lenti a contatto che si traduce in una ridotta compatibilità tra la superficie della lente a contatto e l'ambiente oculare. ⁽¹⁰⁴⁾

L'obiettivo degli studi consiste nel saper comprendere i segnali di *discomfort* negli stadi precoci in modo da minimizzare i casi di *dropout* e trovare le migliori strategie che permettano di gestire l'occhio secco associato all'uso di lenti a contatto.

Per quanto concerne la gestione dei sintomi di occhio secco associati all'uso di lenti a contatto si rende necessaria l'identificazione dei fattori di rischio come la coesistenza di fenomeni allergici che potrebbero esacerbare i sintomi di *discomfort* e portare all'abbandono dell'uso di lenti a contatto.

La prima variabile da valutare riguarda la necessità di minimizzare l'azione di frizione, il trattamento consiste principalmente nell'incrementare la lubrificazione tra la lente a contatto, la superficie oculare e gli annessi. L'utilizzo di lacrime artificiali è stato ampiamente studiato e ha dimostrato una discreta efficacia soprattutto dopo l'avvento delle soluzioni prive di conservanti che hanno permesso un netto miglioramento del *discomfort* associato all'uso di lenti a contatto.

Oltre al trattamento con i sostituti lacrimali molti portatori possono migliorare il comfort oculare semplicemente seguendo le raccomandazioni specifiche relative

al corretto uso delle lenti a contatto. Un altro fattore che desta interesse riguarda le soluzioni *multipurpose*. È stato a lungo oggetto di dibattito se i surfattanti o le molecole disinfettanti all'interno delle soluzioni *multipurpose* possano indurre la morte delle cellule epiteliali che causa la successiva iperfluorescenza. In particolare, diversi studi hanno posto in evidenza che le soluzioni contenenti poliesametilene biguanide possono portare ad una riduzione del comfort che a sua volta risulta essere tra le ragioni principali di abbandono dell'uso delle lenti a contatto. ⁽¹⁰⁵⁾

Per affrontare la condizione di *discomfort* lamentata da alcuni pazienti la ricerca si concentra sullo studio dell'impatto di fattori legati all'uso di lenti a contatto, sulla compliance da parte dei pazienti e sui segni e sintomi oculari.

Tra i fattori oculari associati all'occhio secco dovuto all'uso di lenti a contatto si menziona il ruolo esercitato dalle ghiandole di Meibomio. Nello specifico, lo studio condotto sulle modificazioni associate alla disfunzione delle ghiandole di Meibomio ha posto l'accento sul fatto che per non incorrere in esiti di abbandono dell'uso delle lenti a contatto tra i fattori di spicco da prendere in considerazione vi sono: l'espressione delle ghiandole di Meibomio superiori e inferiori, la qualità dell'espressione delle ghiandole di Meibomio e la tortuosità della loro disposizione. I dati ottenuti suggeriscono che il trattamento della disfunzione delle ghiandole di Meibomio tramite un'igiene mirata della rima palpebrale può aumentare significativamente il tempo di porto e promuovere il benessere oculare. ⁽¹⁰⁶⁾

Il trattamento della disfunzione delle ghiandole di Meibomio tramite l'applicazione di compresse tiepide risulta efficace nella risoluzione delle eventuali alterazioni delle ghiandole, tuttavia, la criticità riguarda l'ottenimento della compliance da parte del paziente. Le variazioni che interessano le ghiandole di Meibomio possono condurre ad una vera e propria disfunzione delle ghiandole di Meibomio, inoltre, il recente sviluppo di metodologie di indagine non invasive come la meibomiografia e l'interferometria hanno permesso di ottenere maggiori informazioni relative alla struttura e alla funzione delle ghiandole di Meibomio. La meibomiografia permette l'osservazione delle ghiandole di Meibomio e di identificarne le anomalie morfologiche. L'interferometria consente una valutazione qualitativa e quantitativa della funzione dello strato lipidico del film

lacrimale. In particolare, lo strumento presenta una sensibilità del 65.8% e una specificità del 63.4%.⁽¹¹⁾

Per quanto concerne gli studi relativi all'interazione tra lenti a contatto e ghiandole di Meibomio è stato ripetutamente dimostrato che l'uso di lenti a contatto è associato a possibili cambiamenti legati alla morfologia delle ghiandole di Meibomio e che inducono a loro volta la percezione di sintomi tipicamente correlati alla sindrome di occhio secco quali affaticamento oculare, secchezza e sensazione di bruciore. La qualità e quantità di ogni strato del film lacrimale e le loro interazioni dinamiche, a diversi livelli di complessità, sono indispensabili per preservare l'omeostasi del film lacrimale. Il danneggiamento della qualità o i cambiamenti nella quantità dei componenti del film lacrimale risulta nella sindrome di occhio secco. La perdita dell'efficienza delle ghiandole di Meibomio e il porto di lenti a contatto può ridurre la stabilità e aumentare l'evaporazione del film lacrimale pre-lente, entrambi possono contribuire al *discomfort* delle lenti a contatto.

La prevalenza della patologia delle ghiandole di Meibomio nei portatori di lenti a contatto dallo studio di Ong e Larke risulta essere pari al 30%, valore decisamente maggiore rispetto al 20% caratteristico dei non portatori di lenti a contatto.⁽¹⁰⁷⁾ Inoltre, dagli studi emerge che sia l'espressione sia la qualità della secrezione delle ghiandole di Meibomio sono significativamente alterate nei portatori di lenti a contatto. In particolare, la densità cellulare dell'epitelio basale marginale è inferiore nei portatori di lenti a contatto, ciò suggerisce che i danni meccanici e infiammatori non sono compensati tramite cambiamenti proliferativi dell'epitelio basale. Lo studio pone l'accento su come sia difficile determinare una relazione diretta tra i sintomi oculari e disfunzione delle ghiandole di Meibomio perché variano in modo significativo da individuo a individuo. I cambiamenti morfologici che interessano le ghiandole di Meibomio tra cui l'ostruzione dei dotti e l'infiammazione ghiandolare sono stati studiati tramite microscopia confocale in vivo e ciò ha permesso di ottenere risultati più approfonditi. Lo strato lipidico del film lacrimale riflette la funzione delle ghiandole di Meibomio. Tale argomento non è stato approfondito sufficientemente in parte a causa della mancanza di specificità dei questionari utilizzati. Il *discomfort* aumenta nel corso della giornata ed è legato all'incremento di deposizione lipidica, lo strato lipidico

stabilizza il film lacrimale inibendo l'evaporazione della componente acquosa e riducendo la tensione superficiale. Tra le ipotesi più accreditate, esposte dall'indagine di Arita e altri, che legano la disfunzione delle ghiandole di Meibomio e l'uso di lenti a contatto rientrano: un meccanismo indiretto che vede tra le cause principali la riduzione del volume della componente acquosa del film lacrimale pre-lente e un meccanismo diretto che si spiega tramite la stimolazione meccanica delle ghiandole di Meibomio da parte delle lenti a contatto.

Al fine di minimizzare l'impatto negativo è importante considerare sia le ghiandole di Meibomio sia lo strato lipidico nei portatori di lenti a contatto.

Gli studi recenti sottolineano quanto sia importante la presenza di questionari validati relativi ai sintomi in modo tale da permettere l'identificazione dei pazienti a rischio negli stadi precoci e per quantificare le variazioni dei sintomi nel tempo ai fini della promozione di un uso confortevole delle lenti a contatto e per l'adozione delle misure necessarie. ⁽¹⁰⁸⁾

4.1 Occhio secco associato alle lenti a contatto (CLADE)

Nello specifico, i meccanismi alla base dell'acronimo CLADE consistono nella presenza della superficie della lente a contatto che divide il film lacrimale in due strati, il film lacrimale pre-lente e post lente e l'aumentata frizione tra lente a contatto e superficie corneale. Tale variazione a livello del film lacrimale porta ad instabilità del film lacrimale pre-lente, ad una riduzione del volume della componente acquosa nello strato pre-lente, all'assottigliamento del film lacrimale pre e post lente. La bagnabilità della superficie della lente non è paragonabile a quella della superficie corneale a causa della mancanza dello strato idrofilico della componente mucinica. Quindi, il film pre-lente subisce una rottura precoce dopo l'ammiccamento. Data l'azione lubrificante del film lacrimale, nella zona di rottura si ha un aumento della frizione tra la superficie della lente a contatto e quella corneale e congiuntivale che si traduce nell'incremento di sensazioni quali corpo estraneo e secchezza. Il deterioramento della funzione visiva nei soggetti definiti "CLADE" è causato dall'instabilità del film lacrimale. Se l'intervallo di ammiccamento è maggiore rispetto al tempo di rottura del film lacrimale la superficie della lente a contatto risulta esposta e può causare aberrazioni di alto ordine o astigmatismi irregolari che si traducono in una riduzione della qualità visiva.

Per quanto concerne le proprietà delle lenti a contatto coinvolte nella patogenesi dell'occhio secco associato alle lenti a contatto si considerano: il coefficiente di frizione, il contenuto d'acqua, le proprietà superficiali, il modulo di tensione della lente a contatto e il design del bordo. Anche l'ammiccamento gioca un ruolo chiave nei portatori di lenti a contatto e anche nei soggetti normali per il mantenimento della salute oculare.

L'azione di maggior risonanza è esercitata dall'aumentata frizione che può portare ad infiammazione della superficie oculare con successiva infiltrazione di cellule infiammatorie che risultano nella secrezione di citochine infiammatorie e delle MMPs che, potenzialmente, possono danneggiare l'epitelio corneale e congiuntivale e portare all'instabilità del film lacrimale. ⁽¹⁰⁹⁾

I sintomi dell'occhio secco associato all'uso di lenti a contatto includono: sensazione di corpo estraneo, secchezza, visione offuscata e bruciore. I sintomi, inoltre, tendono ad aggravarsi la sera.

I test utilizzati ai fini della valutazione del film lacrimale sono: il tempo di rottura non invasivo, la valutazione del volume lacrimale, in particolare un sistema di prima scelta per ricavare tale parametro risulta essere l'OCT che rappresenta un metodo non invasivo, staining con coloranti vitali e la valutazione delle ghiandole di Meibomio. Sempre tra i metodi non invasivi vi è il NIBUT, ricavato dall'interferometria, che misura la stabilità del film lacrimale pre-lente. Inoltre, molti studi mostrano un'associazione significativa tra NIBUT e *discomfort* durante l'uso di lenti a contatto e ancora la LWE è stata riscontrata nell'80% dei soggetti con occhio secco da lenti a contatto stabilendo quindi un'associazione tra le due variabili. ⁽¹¹⁰⁾

I principali fattori di rischio dell'occhio secco associato all'uso di lenti a contatto sono individuati nell'alto contenuto idrico, nell'elevata velocità di assottigliamento del film lacrimale sulla superficie della lente a contatto, nell'uso di medicinali sistemici, nell'iniezione a livello limbare e nell'aumentata osmolarità lacrimale. Inoltre, è possibile che i depositi alterino la bagnabilità della superficie della lente a contatto riducendo la stabilità del film lacrimale. Sulla base di quanto esposto da ricerche sul campo un altro fattore di rischio riguarda i soggetti con lenti a contatto impegnati per più di quattro ore al computer che lamentano più facilmente i sintomi rispetto agli altri soggetti. ⁽¹¹¹⁾

Anche il fitting della lente a contatto interviene tra le possibili cause di occhio secco legato all'uso di lenti a contatto. In particolare, il movimento della lente a contatto è necessario per permettere lo scambio del film lacrimale post lente. Altri parametri legati alla costruzione della lente come il raggio base, lo spessore, il design del bordo e l'aggiunta di materiali viscosi come il polivinilpirrolidone (PVP), l'alcool polivinilico (PVA), l'idrossipropilmetilcellulosa (HPMC) sono studiati per migliorare la sintomatologia dell'occhio secco associato all'uso di lenti a contatto.

Per mantenere confortevole il porto di lenti a contatto risulta indispensabile preservare l'equilibrio tra il contenuto idrico e la stabilità della lente a contatto. Le lenti a contatto in silicone idrogel di ultima generazione, infatti, sono costruite in modo tale da permettere un buon equilibrio tra elevata bagnabilità e stabilità della superficie della lente a contatto. Le lenti in silicone idrogel hanno dimostrato minime variazioni della funzionalità visiva, del tempo di rottura del film lacrimale, del valore di osmolarità rispetto alle lenti a contatto idrogel. ⁽¹¹²⁾

Dalle ricerche condotte sul campo relative alla valutazione della funzione del film lacrimale e alle anomalie della superficie oculare è emerso un fattore interessante, infatti, anche se i soggetti esaminati non hanno indossato le lenti a contatto il giorno dell'esame il menisco lacrimale risulta ugualmente inferiore nei portatori di lenti a contatto rispetto ai non portatori. Inoltre, anche nei videoterminalisti si ha una riduzione del menisco lacrimale. Di qui emerge che la combinazione tra il lavoro al videoterminale e l'uso di lenti a contatto porta ad un deterioramento dei sintomi di occhio secco come dimostrato dai punteggi del questionario OSDI. Per quanto riguarda lo spessore limitato del film lacrimale post lente vi sono delle implicazioni dal punto di vista clinico come la stagnazione delle lacrime sotto alla lente al contatto. In particolare, quest'ultima si considera come una delle maggiori cause di complicazioni dovute al porto di lenti a contatto tra cui staining della superficie oculare e formazione di *mucin balls* ovvero un fenomeno che causa un'indentazione a livello dell'epitelio corneale al momento della rimozione delle lenti a contatto. Dagli studi istologici è emerso che lo sviluppo delle *mucin balls* non dipende dalla tipologia di lenti a contatto che, invece, influenza la gravità della formazione di *mucin balls*. La presenza di limitazioni tecnologiche non permette una determinazione del fluido circolante pre e post lente, fenomeno

conosciuto come turnover lacrimale. Parametro di estrema importanza poiché un ricambio lacrimale efficace potrebbe minimizzare il rischio di eventi avversi causati dal deflusso di detriti e prodotti metabolici della superficie oculare. ⁽¹¹³⁾

In definitiva, si è visto come durante il porto di lenti a contatto, la superficie della lente interagisca con il film lacrimale separandolo in uno strato pre e post lente. Tale distinzione si riflette sulla diffusione della componente lipidica, sulla stabilità lacrimale, sull'evaporazione lacrimale che costituiscono a loro volta fattori di rischio dell'occhio secco associato all'uso di lenti a contatto e del *discomfort* oculare come risultato di una minor lubrificazione e maggior frizione tra la superficie oculare e la lente a contatto alimentando così il circolo vizioso dell'occhio secco.

Per quanto riguarda l'impatto delle lenti a contatto sulla superficie oculare si considerano gli aspetti biochimici e biofisici che potenzialmente possono indurre l'occhio secco. Risulta interessante notare come un indice clinico della perdita di stabilità del film lacrimale sia il test del tempo di rottura del film lacrimale, che misurato in modo non invasivo ha dimostrato di saper differenziare con successo i portatori di lenti a contatto dai casi di *dropout*. Infatti, esistono diversi studi a supporto di tale tesi poiché i portatori di lenti a contatto, sintomatici, sono caratterizzati da un ridotto tempo di rottura, minor copertura da parte del film lacrimale durante il periodo inter-ammiccamento e maggior esposizione della superficie oculare durante l'ammiccamento. La possibilità di poter identificare precocemente i portatori di lenti a contatto con un tempo di rottura ridotto permette di gestire il danneggiamento della qualità del film lacrimale ai fini della prevenzione dal *dropout* delle lenti a contatto.

Per molto tempo, la disidratazione della lente a contatto è stata considerata come il fattore che per antonomasia portasse allo sviluppo di occhio secco correlato all'uso di lenti a contatto, in realtà evidenze recenti sottolineano come la disidratazione giochi un ruolo meno significativo e che il meccanismo coinvolto nell'assottigliamento dello strato lipidico e la riduzione della stabilità sono maggiormente coinvolti nelle alterazioni della struttura dello strato lipidico. Il motivo probabilmente riguarda l'affinità tra le componenti polari dello strato lipidico con la superficie della lente a contatto che risulta nell'aumento dell'evaporazione lacrimale e nel particolare processo della meccanica dei fluidi

che consiste nella ritrazione di un fluido da una superficie non bagnabile che il fluido ricopre forzatamente. Il confronto tra il film lacrimale prima e dopo il porto di lenti a contatto ha sottolineato come inizialmente vi sia una riduzione del tempo di rottura che si risolve, con il passare del tempo senza la lente a contatto in situ, in un film lacrimale pressoché inalterato. Nei portatori di lenti a contatto, inoltre, un tempo di rottura pre-lente ridotto è stato associato a sintomi di *discomfort* maggiori. ⁽¹¹⁴⁾

In particolare, differenze significative nei valori di NIBUT sono state riportate tra i portatori di lenti a contatto suddivisi in tolleranti e non tolleranti sulla base della loro abilità a sopportare la lente a contatto per un periodo superiore alle 6 ore.

Nello studio, è stato riscontrato un NIBUT medio dei portatori tolleranti di 20 secondi e un valore di 13 secondi per i portatori intolleranti. Il pattern di secchezza del film lacrimale pre-lente sulla superficie della lente, invece, subisce una variazione in funzione della tolleranza della lente a contatto. L'indice NIBUT risulta essere il test maggiormente predittivo per quanto concerne le misure di tolleranza delle lenti a contatto. La combinazione tra il test OSDI e il NIBUT permette la miglior predittività positiva con un valore dell'87% e un'accuratezza del 91%. ⁽¹¹⁵⁾

Con riferimento ai cambiamenti biochimici relativi al film lacrimale lo studio condotto sul *discomfort* generato dalle lenti a contatto ha riscontrato che i livelli di lipocalina-1 e dei fosfolipidi presentano un'associazione con il *discomfort* da lenti a contatto. ⁽¹¹⁶⁾

Inoltre, è stato evidenziato dagli studi che la sintomatologia di occhio secco risulta inferiore nei portatori di lenti a contatto giornaliere posti a confronto con il gruppo di portatori di lenti a contatto ad uso continuo. Dunque, il ricambio frequente porta ad un comfort migliore e alla conseguente soddisfazione del paziente. ⁽¹¹⁷⁾

È stato dimostrato che il tasso di evaporazione del film lacrimale subisce un aumento con la lente a contatto in situ. La presenza fisica della lente a contatto, infatti, provoca alterazioni della normale struttura del film lacrimale e nello specifico dello strato lipidico con la conseguente perdita rapida di film lacrimale attraverso l'evaporazione.

Per quanto riguarda il comportamento biofisico si ricorda anche che le lacrime fisiologiche si presentano come fluidi non Newtoniani, una delle caratteristiche di tali fluidi riguarda l'assottigliamento al taglio contraddistinto da alta viscosità e bassa velocità di taglio. Durante il processo di ammiccamento è necessario che il film lacrimale contribuisca a lubrificare la superficie oculare senza portare danni durante l'ammiccamento. Il meccanismo e gli agenti coinvolti, tuttavia, non sono ancora chiari. Si pensa che i componenti principali che contribuiscono alla viscosità delle lacrime siano le mucine anche se, di recente, tra gli aspetti considerati rientrano anche i lipidi e le proteine del film lacrimale. Infatti, la perdita del comportamento non Newtoniano è stato riscontrato alla rimozione dei lipidi ma allo stesso tempo l'insieme artificiale di proteine contenenti lisozima e lattoferrina può portare a un comportamento non Newtoniano. Di conseguenza, è stata avanzata l'ipotesi che vi sia un'interazione tra lipidi e proteine responsabili delle proprietà viscosive delle lacrime. L'effetto del porto di lenti a contatto sulla viscosità del film lacrimale è ancora poco conosciuto. ⁽¹¹⁸⁾ La stabilità e la diffusione del film lacrimale è governata dall'equilibrio delle forze esercitate dall'interfaccia aria-film lacrimale, film lacrimale-cornea. Dagli studi è emersa la presenza di una correlazione negativa tra il valore della tensione superficiale del film lacrimale e quello del tempo di rottura del film lacrimale, ciò significa che maggiore è la tensione superficiale, più veloce è il tempo di rottura del film lacrimale. La comprensione e la valutazione dell'equilibrio della tensione superficiale a livello dell'interfaccia aria-film lacrimale è importante per capire la stabilità del film lacrimale e la sua capacità di diffondersi sulla superficie oculare, passaggio cardine per evitare l'insorgenza di sintomatologia di occhio secco.

Dal punto di vista biochimico il porto di lenti a contatto è comunemente associato al danno a livello del glicocalice della superficie oculare. Le soluzioni multifunzione compromettono l'integrità del glicocalice e riducono l'espressione di MUC1 e MUC16.

Gli studi mostrano risultati discordanti per quanto riguarda l'espressione di mucine nei portatori non sintomatici di lenti a contatto che potrebbero essere attribuite a risposte infiammatorie a lungo termine che interessano la biosintesi di mucine. Inoltre, è stata avanzata la proposta che vede nel pattern di degradazione

delle mucine durante l'uso di lenti a contatto la possibile causa di mancanza di comfort. ⁽¹¹⁹⁾

Il ruolo della frammentazione delle mucine aderenti alle lenti a contatto e i sintomi di occhio secco sono stati a lungo oggetto di ricerca. Il materiale delle lenti a contatto influisce nella adesione e frammentazione delle mucine. Nello specifico, l'adesione dipende dall'idrofilicità e le mucine intrappolate in una particolare configurazione potrebbero condurre ad una maggior tendenza ad attrarre l'adesione batterica. È opinione diffusa come l'azione dei batteri sia indispensabile ai fini del turn over mucinico. Inoltre, i batteri commensali svolgono un ruolo chiave per quanto riguarda la presenza di frammenti mucinici sulla superficie delle lenti a contatto. Diversi frammenti sono osservati in portatori asintomatici di lenti a contatto suggerendo così la presenza di una relazione dinamica tra le mucine e la componente batterica. In particolare, dagli studi emerge che la Lid Wiper Epitheliopathy presenta delle associazioni con i sintomi di occhio secco nei portatori di lenti a contatto, inoltre, i segni clinici sembrano essere correlati alle forze meccaniche in azione durante l'ammiccamento. Si può concludere che nei portatori di lenti a contatto con sintomi di occhio secco si può riscontrare una riduzione della concentrazione di mucine sulla superficie oculare e si evidenzia anche una riduzione del livello di mucine in relazione all'aumento del punteggio riscontrato nei test che valutano l'evoluzione di Lid Wiper Epitheliopathy. Tale risultato si nota soprattutto nei pazienti con sintomi di occhio secco dove si registrano variazioni maggiori e i dati raccolti suggeriscono che anche una maggior frizione potrebbe intervenire nelle alterazioni della produzione mucinica. ⁽¹²⁰⁾

L'occhio secco associato all'uso di lenti a contatto ha una natura multifattoriale, gli studi condotti in merito al CLADE si pongono come obiettivo quello di raggiungere una maggior consapevolezza della patogenesi e di ridurre il numero di persone che decideranno di cessare l'uso di lenti a contatto a causa della sintomatologia di occhio secco.

4.2 Acido ialuronico e applicazioni in contattologia

Le cause dell'occhio secco marginale sono da ricercare nello squilibrio dell'intero sistema lacrimale che coinvolge non solo le ghiandole lacrimali ma anche la superficie corneale, la congiuntiva bulbare, le palpebre e l'ammiccamento.

L'innesto del circolo vizioso si ha con l'aumento dell'osmolarità lacrimale, segue la perdita dell'integrità epiteliale e la riduzione delle cellule mucipare caliciformi. L'uso di lenti a contatto interferisce con la stabilità del film lacrimale e coloro che si trovano in condizioni limite anche se, normalmente, asintomatiche, possono riscontrare la sintomatologia specifica dell'occhio secco.

Le lenti a contatto, nello specifico, interagiscono con il film lacrimale a livello della superficie dell'epitelio corneale causando la perdita di integrità, riduzione dei microvilli e destabilizzazione del film lacrimale.

Anche l'indice di protezione oculare è un valore chiave per la comprensione della sintomatologia di occhio secco marginale, determinato a partire dal rapporto tra il tempo di rottura del film lacrimale e l'intervallo di tempo che trascorre tra un ammiccamento e l'altro. Altri fattori che influenzano il comfort del portatore di lenti a contatto riguardano la bagnabilità, il modulo di elasticità e la levigatezza delle superfici della lente a contatto.

È opportuno applicare lenti a contatto che consentano un adeguato bilanciamento idrico e nella terapia della sindrome di occhio secco marginale è previsto l'utilizzo di sostituti lacrimali. In particolare, i sostituti lacrimali contengono: acqua, Sali, conservanti, addensanti, sistemi tampone votati ad integrare la componente mucinica o lipidica del film lacrimale, rendere la superficie oculare idrofila, ridurre la tensione superficiale e garantire al film lacrimale una densità che gli permetta di rimanere uniformemente distribuito sulla superficie corneale per un intervallo di tempo adeguato. Le formulazioni maggiormente viscoso possono divenire poco confortevoli e causare visione sfocata, adesività e formazione di residui. I polimeri definiti Newtoniani non riducono la loro densità al momento dell'ammiccamento costituendo un limite per la distribuzione dell'integratore sulla superficie oculare riducendone, di conseguenza, l'efficacia. Per superare tali limitazioni l'attenzione si è spostata sempre più verso gli integratori lacrimali che mostrano un comportamento non Newtoniano. Tra questi si distingue l'acido ialuronico, si tratta di un polisaccaride lineare ad alto peso molecolare formato da

unità di disaccaridi costituite da molecole di acido glicuronico e di N-acetilglucosammina. Possiede, inoltre, proprietà viscoelastiche e reologiche che derivano dalle sue peculiari caratteristiche polimeriche e di polielettrolita. L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano che si trova naturalmente nell'occhio e la sua istillazione induce comfort immediato poiché, essendo un fluido non Newtoniano, migliora l'idratazione, la fluidità dell'ammiccamento e promuove la migrazione cellulare favorendo la riepitelizzazione attiva. Tra gli aspetti positivi, si sottolinea, come l'acido ialuronico abbia lo stesso comportamento delle lacrime naturali e le soluzioni risultino molto ben tollerate. L'acido ialuronico appartiene al gruppo dei glicosaminoglicani, si tratta del polimero strutturalmente più semplice perché non si presenta associato o legato a proteine, non ha gruppi solfato e non è sintetizzato nell'apparato di Golgi. La maggior concentrazione di acido ialuronico si registra nel fluido sinoviale, nel cordone ombelicale e nell'umor vitreo. ⁽¹²¹⁾ Tra le funzioni principali, si ricorda, la capacità di trattenere acqua nei tessuti, può influenzare la proliferazione e la differenziazione cellulare. Sebbene all'acido ialuronico, in passato, fosse riconosciuto il ruolo di molecola inerte con funzioni di riempimento del tessuto connettivo, oggi gode di ampia diffusione ed ha dimostrato di possedere un ruolo di mediazione attiva in diverse attività fisiologiche.

Per quanto concerne le applicazioni in contattologia, si tratta di una delle molecole maggiormente igroscopiche presenti in natura tanto che può contenere una quantità di acqua mille volte superiore al suo peso, motivo per cui, in contattologia, l'eccezionale capacità idrica dell'acido ialuronico viene sfruttata per migliorare l'idratazione dell'area pre-corneale. Grazie all'elevata viscosità e capacità di legare acqua viene impiegato in molte soluzioni atte a proteggere, lubrificare la superficie oculare e migliorare la sintomatologia correlata alla sindrome di occhio secco.

Le soluzioni oftalmiche che contengono acido ialuronico presentano generalmente concentrazioni che si aggirano tra lo 0.1 e lo 0.3%. Spesso, nelle soluzioni per la manutenzione delle lenti a contatto l'inserimento di acido ialuronico permette di migliorare e prolungare il comfort dei portatori aumentando la bagnabilità della lente. L'acido ialuronico, inoltre, utilizzato come eccipiente permette di

prolungare il tempo di permanenza nell'area pre-corneale migliorando la biodisponibilità del farmaco. ⁽¹²²⁾

È stato dimostrato che l'acido ialuronico promuove e favorisce la guarigione fisiologica stimolando la migrazione e la proliferazione di cheratociti, inoltre, l'acido ialuronico può svolgere una funzione protettiva dell'epitelio corneale e migliorare la stabilità del film pre-corneale, è in grado di ripristinare la secrezione di lattoferrina e difensine B grazie alla sua elevata muco-adesività e alla sua capacità di ritenzione idrica nell'area pre-corneale agevolando così i meccanismi di riepitelizzazione corneo-congiuntivali e ripristinando la condizione fisiologica ottimale. L'acido ialuronico trattandosi di un fluido non Newtoniano ha la peculiarità di comportarsi come una soluzione ad alta viscosità quando sottoposta a forze di taglio poco intense e a bassa viscosità quando sono soggette a forze di taglio più intense come durante l'ammiccamento. Grazie a questo meccanismo si ha una distribuzione ottimale del film lacrimale e una buona lubrificazione della superficie oculare. Anche la muco-adesività è una delle caratteristiche chiave dell'acido ialuronico che consente la formazione di un rivestimento, permettendo, di conseguenza, una stabile protezione della superficie corneale. L'acido ialuronico a causa delle sue caratteristiche biologiche provoca una modificazione della popolazione microbica aerobica e anaerobica che contraddistingue il segmento anteriore dell'occhio e permette il ripristino della secrezione di lattoferrina e delle difensine B prodotte dalle cellule epiteliali congiuntivali ma debilitate nei soggetti che presentano occhio secco marginale e di conseguenza dei batteri saprofiti della superficie oculare. Diverse evidenze confermano che l'acido ialuronico può scongiurare l'innesto di una situazione infiammatoria cheratocongiuntivale da iposecrezione, ridurre l'incidenza delle *mucin balls* associate al porto prolungato di lenti a contatto in silicone idrogel.

Infine, l'acido ialuronico presente nell'area pre-corneale svolge l'importante funzione di tampone osmotico aiutando a mantenere l'idratazione del tessuto. In definitiva, si riscontra una generale maggior funzionalità dell'azione di barriera esercitata dall'epitelio corneale.

L'impiego dell'acido ialuronico, in contattologia, ha subito un forte impulso grazie a lenti a contatto con HA inserito all'interno della matrice polimerica e nella soluzione contenuta nel blister che permette di migliorare il comfort durante

le ore di porto. In relazione al margine di crescita dell'utilizzo dell'acido ialuronico, numerosi studi hanno posto l'accento sulla possibilità del peso molecolare di influenzare la capacità di legame con le molecole d'acqua, il tempo di permanenza nell'area pre-corneale e la biocompatibilità della soluzione oftalmica. Tali studi probabilmente riusciranno a chiarire se esiste un peso molecolare ottimale o se, invece, sia necessario variare tale parametro in funzione della problematica riscontrata. ⁽¹²⁰⁾

Un'altra applicazione sempre più diffusa in ambito clinico riguarda il trattamento della sindrome da occhio secco associata all'uso di lenti a contatto mediante l'assunzione di acidi grassi Omega 6.

Si è visto in precedenza come la presenza di una lente a contatto possa avere un impatto negativo sulla fisiologia lacrimale incrementando il tasso di evaporazione e riducendo il tempo di rottura del film lacrimale. Nella maggior parte dei casi l'occhio secco associato al porto di lenti a contatto non presenta chiari segni clinici e la diagnosi si basa principalmente sui sintomi lamentati dal paziente. Tuttavia, indicatori chiave della presenza di occhio secco risultano essere la ridotta stabilità del film lacrimale e il ridotto volume lacrimale se confrontato con i portatori di lenti a contatto privi di sintomatologia di occhio secco. ⁽¹²³⁾

Gli acidi grassi essenziali agiscono come precursori nella sintesi degli eicosanoidi, derivati dall'acido arachidonico come prostaglandine, trombossano, leucotriene che regolano vari aspetti del processo infiammatorio. Dunque, modificando la quantità di acidi grassi essenziali assunti con la dieta e somministrando particolari integratori di acidi grassi essenziali è possibile intervenire sull'equilibrio tra mediatori pro e antinfiammatori. L'assunzione di acidi grassi Omega 3 può ridurre la produzione dei mediatori derivati dagli amminoacidi attraverso un processo di inibizione enzimatica definita competitiva di conseguenza si ha uno spostamento dell'equilibrio verso uno stato caratterizzato da minor infiammazione. ⁽¹²⁴⁾

Un approccio alternativo riguarda l'uso di specifici integratori di Omega 6, studi recenti hanno dimostrato che l'acido gamma-linoleico che si trova in elevata concentrazione negli oli possiede delle significative proprietà antinfiammatorie.

Dalle ricerche emerge che l'introduzione nella dieta degli acidi grassi Omega 6 può portare ad un miglioramento dei sintomi e in generale del comfort delle lenti a contatto. Inoltre, si ha come risultato un aumento dell'altezza del menisco

lacrimale a dimostrazione di un significativo aumento della produzione lacrimale. Tale dato è da considerare alla luce del fatto che si ha un discreto miglioramento in merito agli effetti antinfiammatori degli acidi grassi essenziali. La presenza di un'infezione subclinica nei portatori di lenti a contatto è stata dimostrata dal numero di leucociti polimorfonucleati, dalle citochine lacrimale e dall'aumento dell'espressione di marker infiammatori quali HLA-DR a livello dell'epitelio della superficie oculare che risulta correlato alla severità dell'occhio secco. Tra i benefici dell'assunzione di Omega 6 nei soggetti con sindrome di occhio secco con componente infiammatoria vi sono: un miglioramento nella visualizzazione dei segni oggettivi come staining corneale e dell'espressione di HLA-DR oltre che un decremento del 40% dei sintomi di secchezza. ⁽¹²⁵⁾

Gli effetti antinfiammatori si pensa siano mediati da due meccanismi principali. Il primo meccanismo consiste nell'azione diretta dei componenti degli acidi grassi sulle cellule immuni e il secondo meccanismo si ha attraverso il loro effetto sulla sintesi degli eicosanoidi. Tuttavia, una dieta ricca di amminoacidi può condurre ad una produzione eccessiva di mediatori pro-infiammatori. Dunque, è necessario provvedere ad un'assunzione equilibrata di Omega 3 e Omega 6 per garantire gli effetti benefici del miglioramento dei sintomi avvertiti legati all'occhio secco associato all'uso di lenti a contatto. Il passo successivo consiste nello studio approfondito della combinazione tra Omega 3 e Omega 6 che permetta la sinergia tra i due integratori ai fini del miglioramento dell'effetto terapeutico.

4.3 Focus su un'indagine di occhio secco condotta su portatori di lenti a contatto

L'obiettivo degli studi che hanno per oggetto i portatori di lenti a contatto consiste nell'individuare i fattori che potenzialmente possono indurre maggior *discomfort* al fine di scongiurare l'ipotesi di abbandono dell'uso delle lenti a contatto. La gestione del *discomfort* dovuto al porto di lenti a contatto rimane una sfida continua nell'esercizio della pratica clinica. Come anticipato, il 50% dei soggetti che utilizzano le lenti a contatto riporta sintomi oculari avversi descritti principalmente come "sensazione di secchezza". ⁽¹²⁶⁾ Gli studi si sviluppano, quindi, con l'intenzione di porre l'accento sui fattori legati al porto di lenti a contatto che incidono sull'efficacia dello strumento correttivo. In generale, la sensazione di secchezza oculare diminuisce dopo aver rimosso la lente a contatto

e i sintomi legati all'occhio secco lamentati sono più incisivi nei portatori di lenti a contatto rispetto ai non portatori. Ciò suggerisce, che la presenza fisica della lente e le interazioni che si creano in relazione alla superficie oculare causano affaticamento a livello dei tessuti oculari e stimolazione dei nocicettori. Nella determinazione dei fattori e delle proprietà delle lenti a contatto che possono migliorare l'adattamento è stato stabilito che le lenti idrogel con un ridotto contenuto d'acqua presentano una migliore idratazione permettendo, di conseguenza, un comfort maggiore rispetto alle lenti con un elevato contenuto d'acqua. Inoltre, è noto che l'introduzione di monomeri contenenti silicone che consentono di migliorare le prestazioni relative alla permeabilità all'ossigeno allo stesso tempo compromette la bagnabilità della lente, ragione per cui si rendono necessarie strategie che permettono di rendere le lenti in silicone idrogel più idrofiliche. Gli studi recenti prendono le mosse dalla consapevolezza che la frizione tra la superficie della lente e il margine palpebrale svolge un ruolo chiave nella determinazione del comfort della lente a contatto. ⁽¹²⁷⁾

Tra gli studi presi in esame si riporta quello condotto da Pucker e altri, su un gruppo di studio composto da soggetti sintomatici portatori di lenti a contatto.

In particolare, la valutazione interessa il percorso caratterizzato dalla riduzione del comfort, del tempo di porto delle lenti a contatto e in seguito l'eventuale abbandono dell'utilizzo. La selezione dei candidati è ricaduta su soggetti che avevano abbandonato l'uso di lenti a contatto da almeno sei-dodici mesi a causa del *discomfort*. Lo scopo principale della ricerca riguarda la possibilità di estrapolare dati utili ai fini di ottimizzare le strategie relative ai sistemi di manutenzione che possano individuare e intervenire sui fattori contribuenti alla sintomatologia di occhio secco legato all'uso di lenti a contatto. Dallo studio è emerso che il gruppo di coloro che hanno abbandonato l'uso delle lenti a contatto presenta sintomi significativamente maggiori rispetto ai portatori di lenti a contatto con successo. Nello specifico i dati riportano 6.42 ± 4.96 contro 2.62 ± 2.66 . ⁽¹²⁸⁾ Tra i due gruppi non si evidenziano differenze sostanziali nei test quali tempo di rottura del film lacrimale, altezza del menisco lacrimale, atrofia delle ghiandole di Meibomio superiori, inferiori o entrambe. Al fine di determinare i fattori che possono indurre all'abbandono dell'uso delle lenti a contatto i fattori investigati riguardano l'impatto delle lenti a contatto, la compliance e i segni e

sintomi oculari. Lo studio mostra un valore medio di 7.8 anni prima che il soggetto ricorra all'abbandono delle lenti a contatto, mentre, l'età in cui si ha la prima esperienza con l'uso delle lenti a contatto non sembra correlato efficacemente con il porto di lenti a contatto, infatti, i dati risultano simili tra i due diversi gruppi investigati. Inoltre, la ricerca ha sottolineato come vi sia una vera e propria tendenza, da parte dei portatori che lamentano sintomi di *discomfort*, di migliorare la propria esperienza con le lenti a contatto. Infatti, il gruppo definito "dropout" risulta più favorevole nei confronti dell'utilizzo di sostituti lacrimali per combattere la sensazione di secchezza. Tuttavia, tali soggetti sono più propensi ad usare per minor tempo le lenti a contatto ed eventualmente a ricorrere al vero e proprio abbandono dell'ausilio. Lo studio pone l'accento anche sul fatto che i portatori di lenti a contatto possono migliorare la loro esperienza seguendo delle semplici raccomandazioni di buon uso delle lenti a contatto. ⁽¹²⁸⁾ Tra i fattori che contribuiscono al successo del porto di lenti a contatto, infatti, possiede un ruolo di rilievo l'igiene e la compliance delle norme di utilizzo e manutenzione delle lenti a contatto da parte del soggetto. Tra le abitudini legate alla manutenzione delle lenti a contatto anche le caratteristiche peculiari delle soluzioni *multipurpose* possono influenzare la riuscita dell'applicazione contattologica. È stato a lungo oggetto di dibattito il contributo esercitato da tali soluzioni e in particolare dei surfattanti o molecole disinfettanti nella presenza di iperfluorescenza associata all'uso di lenti a contatto e quindi nell'induzione della morte delle cellule epiteliali corneali che può causare iperfluorescenza. Inoltre, le soluzioni *multipurpose* sembrano avere interazioni anche a livello della congiuntiva bulbare e palpebrale e delle ghiandole di Meibomio, tuttavia, lo studio non ha constatato una differenza sostanziale tra i sistemi di manutenzione quali il perossido di idrogeno e le soluzioni *multipurpose*. ⁽¹²⁹⁾

Il focus dello studio comprende anche i fattori oculari che possono essere associati all'abbandono delle lenti a contatto. Partendo dal confronto tra il gruppo di studio che ha interrotto l'uso di lenti a contatto da almeno 6-12 mesi e il gruppo dei soggetti portatori di lenti a contatto con successo, emerge una differenza relativa al margine palpebrale. Infatti, per l'uso ottimale delle lenti a contatto risultano di fondamentale importanza l'espressione delle ghiandole di Meibomio superiori e inferiori e la qualità del secreto delle ghiandole di Meibomio a livello della palpebra inferiore. Si presenta, quindi, la necessità di fornire raccomandazioni

precise e puntuali rivolte al paziente relative alla profilassi igienica delle palpebre che permetta di migliorare l'aspetto delle palpebre e la qualità del secreto delle ghiandole di Meibomio. Questi risultati pongono in evidenza come i questionari relativi ai sintomi di occhio secco associato all'uso di lenti a contatto debbano essere implementati in modo da permettere l'identificazione dei pazienti a rischio in stadio precoce e per quantificare le variazioni subite dai sintomi nel corso del tempo in modo da approntare la corretta strategia terapeutica e promuovere l'utilizzo efficace delle lenti a contatto.

In definitiva, anche se l'atrofia delle ghiandole di Meibomio non può essere considerata come fattore incisivo ai fini dell'abbandono dell'uso delle lenti a contatto, l'integrità morfologica e funzionale delle ghiandole rappresenta una componente essenziale per un uso confortevole delle lenti a contatto ed il mantenimento della stabilità del film lacrimale e per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, il contributo principale probabilmente è da attribuire al ruolo delle ghiandole di Meibomio. A testimonianza di ciò, la maggior parte dei casi di abbandono dell'uso di lenti a contatto sono associati ad una alterata espressione delle ghiandole di Meibomio localizzate a livello della palpebra superiore o inferiore.⁽¹³⁰⁾ Si deduce che, l'espressione delle ghiandole di Meibomio e la qualità del secreto sono ritenuti veri e propri segnali di avvertimento circa il rischio di abbandono del porto di lenti a contatto.

Un altro studio al quale si fa riferimento per definire l'occhio secco associato all'uso di lenti a contatto è quello condotto da Nichols e Sinnott. La ricerca, di ampio respiro, coinvolge una serie di test atti a studiare il film lacrimale quali l'interferometria, l'osmolarità, il test del filo rosso di fenolo, la meibomiografia, lo staining con i coloranti verde di lissamina e fluoresceina; i parametri presi in esame riguardano anche il contenuto idrico delle lenti a contatto, l'indice di rifrazione, il materiale e gli aspetti legati ai pazienti quali sesso, variabili sociodemografiche, educazione e stato di salute. Tutti questi aspetti sono stati approfonditi nel corso dello studio in relazione allo stato di occhio secco. Lo studio è stato condotto su un campione di 415 soggetti tra i quali il 55.3% con occhio secco correlato all'uso di lenti a contatto. Nel corso dello studio vengono ribaditi i meccanismi potenziali che conducono alla sindrome di occhio secco che includono: aumentata evaporazione del film lacrimale, infiammazione, ridotta

abilità nella produzione dell'apporto lacrimale sufficiente in concomitanza con l'aumentata osmolarità e la mancanza di biocompatibilità della superficie della lente a contatto o qualsiasi combinazione tra questi cofattori. Dalla ricerca emerge che il tempo di assottigliamento dello strato lipidico pre-lente è associato in modo significativo alla condizione di occhio secco. Infatti, in media, il tempo di assottigliamento risulta 2.8 secondi più veloce nei soggetti che presentano occhio secco.

Lo spessore dello strato lipidico pre-lente ha la tendenza ad essere minore nei soggetti con occhio secco e questo valore risulta ben correlato con il tempo di assottigliamento ($r=0.60$). Dato che i soggetti appartenenti al campione investigato presentano uno spessore dello strato lipidico inferiore si deduce che siano più suscettibili al fenomeno dell'evaporazione del film lacrimale pre-lente rispetto ai pazienti che non presentano occhio secco. Tra gli aspetti evidenziati, inoltre, rientra il fatto che i pazienti che usano lenti a contatto a basso contenuto d'acqua hanno una tendenza minore a sviluppare la sindrome di occhio secco.

Le evidenze riportate sembrano suggerire che sebbene le lenti ad elevato contenuto d'acqua e basso indice di rifrazione possano essere associate ai sintomi correlati all'occhio secco, la disidratazione non sembra essere il meccanismo direttamente correlato ai sintomi. Tra le ipotesi avanzate vi è la possibilità che le teste dei gruppi polari associate alle molecole della componente lipidica del film lacrimale siano attratte in particolar modo dalle lenti ad elevato contenuto d'acqua lasciando le code non polari lontane dalla superficie della lente a contatto e portando, di conseguenza, ad evaporazione. ⁽¹³¹⁾

Un altro studio condotto ponendo a confronto i soggetti tolleranti nei confronti dell'uso delle lenti a contatto e i soggetti intolleranti ha permesso di evidenziare le differenze esistenti tra i due gruppi oggetto di studio. Nello specifico, i soggetti tolleranti presentano un film lacrimale più stabile, una ridotta attività della fosfolipasi secretoria A2 e una scarsa concentrazione di lipocalina.

In assenza di lenti a contatto, non vi è una netta differenza tra il rossore congiuntivale e limbare, nel contenuto totale di proteine, lattoferrina, lisozima o nella concentrazione dell'Immunoglobulina secretoria A tra il gruppo di tolleranti ed intolleranti. Per quanto concerne l'effetto delle lenti a contatto, si nota un'aumentata iperemia limbare dopo 4-16 ore di porto delle lenti a contatto

probabilmente dovuto all'ipossia locale a livello dei bordi della lente a contatto. La stabilità del film lacrimale nei portatori di lenti a contatto definiti tolleranti è maggiormente influenzata dal porto di lenti a contatto, così come il tempo di rottura del film lacrimale decresce in maggior misura nel gruppo dei soggetti tolleranti. Il NIBUT nei soggetti intolleranti risulta inferiore già in partenza rispetto ai soggetti tolleranti e rimane basso nel corso delle sei ore di porto delle lenti a contatto. ⁽¹³²⁾

In conclusione, lo studio ha posto l'accento sul fatto che il film lacrimale dei soggetti "tolleranti" nei confronti delle lenti a contatto subisce i cambiamenti maggiori, il motivo può essere ricercato nella presenza di un minor volume lacrimale e di una scarsa stabilità anche in assenza di lenti a contatto nei soggetti definiti "intolleranti".

In definitiva, l'esito dei diversi studi è concorde sull'importanza e la necessità di una manutenzione oculata per mantenere uno stato ottimale delle ghiandole di Meibomio che potenzialmente sono in grado di esercitare un ruolo chiave ai fini della confortevolezza e longevità del porto di lenti a contatto. Anche il miglioramento delle proprietà fisiche della superficie della lente a contatto risulta nella riduzione della possibilità di ricorrere all'abbandono dell'uso delle lenti a contatto. Ai fini della determinazione della sindrome da occhio secco associato al porto di lenti a contatto, la letteratura scientifica raccomanda visite regolari post-trattamento in modo da stabilire in modo puntuale lo stato delle lenti a contatto e delle interazioni con la superficie oculare e gli annessi. Dunque, un protocollo che comprenda la valutazione dello staining corneale e congiuntivale con l'ausilio di coloranti vitali, della condizione di Lid Wiper Epitheliopathy e del film lacrimale in modo da identificare i possibili fattori di rischio ed evitare o limitare l'insorgenza della sindrome di occhio secco.

CONCLUSIONE

Secondo il rapporto del Sottocomitato di Definizione e Classificazione del Workshop Internazionale dell'Occhio Secco, il maggior ostacolo alla diagnosi di *dry eye* consiste nella mancanza di associazione tra i sintomi esperiti dal paziente e i risultati clinici ottenuti. Inoltre, dall'esposizione risulta evidente che la diagnosi e la classificazione dell'occhio secco appare controversa.

In particolare, coinvolge una batteria di test e non un unico test specifico, tuttavia, anche utilizzando diversi test rimane un'incertezza significativa relativa alla ripetibilità e all'affidabilità delle misure. La correlazione tra segni e sintomi di occhio secco è dimostrata e i risultati sono stabili solo nell'occhio secco patologico.

La decisione relativa alla selezione dei test che meglio interpretano la condizione di occhio secco è quindi inficiata da un'antinomia perché i risultati dei test oggettivi discordano dai sintomi riportati dai pazienti. Ciò porta ad una complessità intrinseca nella diagnosi di occhio secco che si affida, quindi, ad una diagnosi basata soprattutto sui sintomi lamentati. ⁽¹³³⁾

La correlazione tra sintomi e segni di occhio secco, oggetto di studio del seguente elaborato risulta, in definitiva, presente solo nei casi più gravi di occhio secco. ⁽¹³⁴⁾

I criteri diagnostici dell'occhio secco sintomatico si basano sulla valutazione della frequenza dei sintomi comunemente legati all'occhio secco e sulla somministrazione del questionario OSDI, mentre per l'osservazione dei segni clinici si sottolinea la mancanza di valori soglia standardizzati, la scarsa ripetibilità dei test a disposizione e l'eterogeneità dei campioni presi in esame. I metodi diagnostici includono: il test del tempo di rottura, il test di Schirmer e lo staining fluoresceinico.

Si ricorda che nella diagnosi occorre tenere in considerazione diversi fattori, ogni test, infatti, valuta solo alcune caratteristiche dell'occhio secco che dipendono anche dalla ridotta sensibilità legata all'età, dalla variabilità della soglia del dolore e dall'influenza delle componenti cognitive. La condizione di occhio secco risulta complessa sia per il paziente che per il professionista che se ne occupa. Il motivo è da ricercare nella difficoltà nel correlare i sintomi e segni. Infatti, i sintomi sono spesso interpretati come una garanzia ai fini della diagnosi ma sfortunatamente, per il clinico ed il ricercatore, i test oggettivi generalmente non sono associati con

i sintomi riportati del paziente e di conseguenza la predisposizione della terapia adeguata risulta problematica. Rimane la necessità di stabilire un consenso generalizzato riguardo i criteri diagnostici dell'occhio secco dato che sussiste un'insufficienza dei questionari soggettivi e dei test oggettivi validati. Tra le direzioni future in materia di occhio secco vi è quindi la volontà di creare una standardizzazione dei test su un campione di popolazione specifico.

Con riferimento alla definizione e classificazione della sindrome di occhio secco è stata registrata un'evoluzione sostanziale legata alle consapevolezze possedute sulla patofisiologia della sindrome e la ricerca possiede un elevato margine di sviluppo grazie agli studi condotti sui soggetti sottoposti a trattamento e i non trattati per ogni sub-classificazione eziologica e ancora coloro i quali non presentano né sintomi né segni di occhio secco. In particolare, lo studio di tali fattori permette una miglior comprensione della relazione che intercorre tra l'occhio secco e altre condizioni avverse che risultano però mascherate. ⁽¹³⁵⁾

A livello fisiopatologico, infatti, la struttura e la funzione del film lacrimale pre-corneale non è ancora completamente conosciuta e adeguatamente investigata. Un'opinione ampiamente condivisa riguarda il fatto che la componente lipidica del film lacrimale non costituisce l'unica artefice della funzione di barriera rispetto alla perdita d'acqua e il suo ruolo chiave è rappresentato dalla capacità di regolarizzare la distribuzione del film lacrimale sulla superficie corneale. Tuttavia, il deficit della componente acquosa è considerato a pieno titolo tra i fattori determinanti della perdita della componente acquosa con conseguente iperosmolarità, misurata clinicamente, della superficie oculare che contribuisce a sua volta al danneggiamento della superficie oculare riconosciuto nella sindrome di occhio secco. ⁽¹³⁵⁾

Il Sottocomitato di Definizione e Classificazione della sindrome di occhio secco ha posto l'accento anche sulle variazioni che riguardano gli aspetti biochimici e biofisici. Gli studi condotti finora presentano un limite insito nel metodo di indagine. Infatti, molti studi hanno preso in considerazione l'osmolarità del film lacrimale a partire dalle lacrime raccolte a livello del menisco lacrimale inferiore che potrebbero non rappresentare in modo accurato l'osmolarità della totalità della superficie oculare. È risaputo che le mucine svolgono un ruolo coadiuvante nella distribuzione delle lacrime legandosi, tramite la loro elevata capacità di

glicosilazione, all'acqua. Lo strato lipidico porta alla riduzione della tensione superficiale e probabilmente è responsabile dell'inibizione dell'evaporazione lacrimale, tuttavia, non è chiaro il meccanismo alla base di tale fenomeno così come il ruolo esercitato dalle proteine e dalle mucine che richiede ulteriori indagini. ⁽¹¹⁶⁾

Nel corso dell'esposizione è stata evidenziata anche la necessità di esaminare l'effetto dei fattori non-fisiopatologici che hanno un impatto significativo sulla fisiologia del film lacrimale. Si è posto l'accento, infatti, sull'elevato rischio di incorrere nella sindrome di occhio secco associata all'uso di lenti a contatto. I risultati recenti non supportano l'ipotesi della presenza di una risposta infiammatoria associata al porto di lenti a contatto, anche se vi sono dei cambiamenti significativi a livello della componente lipidica del film lacrimale e delle mucine durante l'uso di lenti a contatto. Gli studi presentano dati discordanti per stabilire se coloro che avvertono maggior discomfort o sintomi di secchezza durante l'uso di lenti a contatto abbiano una predisposizione per lo sviluppo della sindrome di occhio secco anche senza far uso di lenti a contatto oppure se le lenti a contatto contribuiscono ad accelerare il processo che conduce all'occhio secco. In definitiva, i meccanismi biofisici e biochimici e come si relazionano tra loro e con le evidenze cliniche sulla stabilità del film lacrimale non sono ancora noti.

⁽¹¹⁶⁾

A proposito della gestione della sindrome di occhio secco occorre tenere in considerazione la possibilità che nei soggetti che presentano sintomi limitati ma chiari segni di occhio secco e allo stesso tempo la riduzione di sensibilità corneale, possa essere in atto una cheratopatia di origine neurotrofica. In tali circostanze, la prescrizione di un trattamento adeguato potrebbe essere fondamentale ai fini di evitare ulteriori danni a livello della superficie oculare. L'obiettivo principale della gestione di occhio secco è quello di ripristinare la condizione di omeostasi della superficie oculare rompendo il circolo vizioso della patologia e offrendo opzioni a lungo termine per prevenire la ricomparsa del circolo vizioso e dei sintomi. Sebbene esistano trattamenti specifici, indicati per un particolare aspetto della condizione della superficie oculare del paziente, la combinazione di una serie di trattamenti mirati potrebbe essere raccomandata per la gestione di molteplici aspetti caratteristici dell'occhio secco.

Tuttavia, è risaputo che l'eterogeneità che caratterizza la sindrome di occhio secco preclude la possibilità di un approccio stereotipato motivo per cui nel corso dell'esposizione è stato sottolineato che le raccomandazioni dovrebbero essere adattate dal professionista in modo da soddisfare le necessità dei singoli individui.

Dunque, la gestione dell'occhio secco non può essere limitata alla risoluzione di un algoritmo fisso condiviso da tutti i pazienti che presentano sintomi e segni di occhio secco. Per tale motivo, è necessario che la ricerca presenti una continua evoluzione per permettere una maggior consapevolezza dell'efficacia dei diversi interventi per le singole cause di sindrome da occhio secco e per determinare delle azioni terapeutiche sinergiche al fine di migliorare gli esiti della gestione dell'occhio secco. ⁽¹³⁶⁾

Le indagini future dovrebbero dirigersi non meramente allo studio della sintomatologia dell'occhio secco ma soprattutto alla promozione della salute oculare e alla prevenzione dell'occhio secco. Vi è una vera e propria necessità di una definizione chiara e puntuale, di questionari standardizzati e univoci atti a rilevare valori normalizzati sensibili e significativi in modo da contribuire alla promozione della prevenzione della sindrome di occhio secco. Inoltre, un maggior auto-monitoraggio da parte del paziente e una maggior consapevolezza della patologia da parte degli specialisti e del pubblico potrebbe costituire un fattore significativo nel contributo al miglioramento della salute oculare. ⁽¹³⁷⁾

In definitiva, i risultati proposti sottolineano come sia necessario un cambiamento nelle modalità con le quali viene effettuata la diagnosi e la valutazione della sindrome di occhio secco. In particolare, gli studi sono concordi nell'affermare che non vi sia una relazione consistente tra sintomi e segni di occhio secco, ogni tipologia di esame clinico fornisce informazioni distinte circa la condizione della superficie oculare. L'obiettivo dell'elaborato intende porre l'accento sulla mancanza di correlazione tra sintomi e segni e sulla non completezza della diagnosi attraverso una valutazione unicamente basata sui sintomi.

Un'importante considerazione di significato statistico dell'associazione tra sintomi e segni riguarda il trattamento a cui sono sottoposti i soggetti con sindrome di occhio secco. L'influenza dei trattamenti e i loro esiti sui soggetti risultano di difficile valutazione perché spesso gli stessi studi non sono in grado di fornire tali informazioni. Il motivo è da ricercare nel fatto che gli interventi che

permettono la gestione dell'occhio secco potenzialmente migliorano i sintomi ma, spesso, ciò non corrisponde ad un medesimo effetto sui segni clinici e viceversa.
(91)

Nel tentativo di ottenere una classificazione diagnostica più precisa e una maggior correlazione tra sintomi e segni di occhio secco, gli studi recenti mirano alla comprensione dei meccanismi legati alla presenza delle citochine lacrimali, delle chemochine, dei recettori solubili e dei neuromediatori che mostrano evidenze come marcatori biologici della sindrome di occhio secco, così come i livelli di espressione delle mucine a livello dell'epitelio congiuntivale. L'obiettivo, quindi, consiste nell'identificare i *biomarker* che meglio possono rappresentare la correlazione tra sintomi e segni di occhio secco. Dunque, i limiti insiti nei metodi diagnostici, l'ampia gamma di studi presenti, le grandi differenze nella pratica clinica e la valutazione sulla base di un campione ristretto costituiscono un vero e proprio ostacolo che rende il confronto tra sintomi e segni complesso e le valutazioni spesso inconcludenti. L'importanza dello studio di tale associazione riguarda le sue implicazioni nel monitoraggio della risposta ai trattamenti, nella comprensione dell'eziopatogenesi dell'occhio secco e nell'identificazione dei parametri dal punto di vista clinico indispensabili per la valutazione della sindrome di occhio secco.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003
- [2] Bartlett J.D., Keith M.S., Sudharshan L., Snedecor S.J. Association between signs and symptoms of dry eye: a systemic review. *Clin Ophthalmol.* 2015;
- [3] Kojima T. Contact lens-associated dry eye disease: recent advance worldwide and in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59: DES102–DES108.
- [4] Jennifer P. Craig, MCOptom, PhD, Kelly K. Nichols, OD, PhD, Esen K. Akpek, MD, Barbara Caffery, OD, PhD, Harminder S. Dua, MD, PhD, Choun-Ki Joo, MD, PhD, Zuguo Liu, MD, PhD, J. Daniel Nelson, MD, Jason J. Nichols, OD, PhD, Kazuo Tsubota, MD, PhD, Fiona Stapleton, MCOptom, PhD. DEWS. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;
- [5] Stern ME, Gao J, Siemarko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-6.
- [6] Jennifer P. Craig, Kelly K. Nichols, Esen K. Akpek, Barbara Caffery, Harminder S. Dua, Choun-Ki Joo, Zuguo Liu, J. Daniel Nelson, Jason J. Nichols, Kazuo Tsubota, Fiona Stapleton. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface*, 2017;
- [7] Vitali C. Classification criteria for Sjogren’s syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:94-5.
- [8] Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:24-30.
- [9] Sullivan DA. Sex and sex steroid influences on the dry eye syndrome. In: Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME, eds. *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker, 2004.
- [10] Mantelli F, Moretti C, Micera A, Bonini S. Conjunctival mucin deficiency in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 Nov 2;
- [11] Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the diagnostic methodology subcommittee of the international dry eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):108-52.
- [12] Wiik A, Cervera R, Haass M, et al. European attempts to set guidelines for diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus* 2006; 15:391-6
- [13] Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, et al. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren’s syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:328-34.

- [14] Shimazaki J, Goto E, Ono M, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998; 105:1485-8.
- [15] Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:155-8.
- [16] Abelson MB, Ousler GW III, Nally LA, et al. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(pt B):121-5.
- [17] Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:1911-4.
- [18] Kunert KS, Keane-Myers AM, Spurr-Michaud S, et al. Alteration in goblet cell numbers and mucin gene expression in a mouse model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:2483-9.
- [19] Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:994-7.
- [20] Anthony J. Bron, FRCOph, FMedSci, Cintia S. de Paiva, MD, PhD, Sunil K. Chauhan, DVM, PhD, Stefano Bonini, MD, Eric E. Gabison, MD, Sandeep Jain, MD, Erich Knop, MD, PhD, Maria Markoulli, PhD, MOptom, Yoko Ogawa, MD, Victor Perez, MD, Yuichi Uchino, MD, PhD, Norihiko Yokoi, MD, PhD, Driss Zoukhri, PhD, David A. Sullivan, PhD, TFOS DEWS II pathophysiology report, Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2017;
- [21] Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea* 1997; 16:645-8.
- [22] William Stevenson, MD, Sangeetha Pugazhendhi, Mingwu Wang, MD, PhD, Is the main lacrimal gland indispensable? Contributions of the corneal and conjunctival epithelia, *Survey of Ophthalmology* 2016;
- [23] Kor DR, Baron DF, Herman JP, et al. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea*. 1994;13(4):354-9
- [24] Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, et al. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3)
- [25] Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(5):477-83
- [26] Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;
- [27] Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;
- [28] Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003;

- [29] Kelly K. Nichols; Gary N. Foulks; Anthony J. Bron; Ben J. Glasgow; Murat Dogru; Kazuo Tsubota; Michael A. Lemp; David A. Sullivan, The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary, Investigative Ophthalmology & Visual Science March 2011;
- [30] Bron AJ, Mengher LS. Congenital deficiency of meibomian glands. *Br J Ophthalmol* 1987;
- [31] Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 1981; 20:537-547.
- [32] Randon M, Liang H, Abbas R, Michee S, Denoyer A, Baudouin C, et al. A new classification for meibomian gland diseases with in vivo confocal microscopy. *J Fr Ophtalmol* 2016; 39:239e47.
- [33] Yokoi N, Komuro A, Yamada H, Maruyama K, Kinoshita S. A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51:53e6.
- [34] Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols KK. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea* 2005; 24:382–8.
- [35] Pult H, Riede-Pult B. An Assesment of Subjective and Objective Grading of Meibography Images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: E-abstract 588.
- [36] Shine WE, McCulley JP. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Investing Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:2272-80.
- [37] Afonso A, Monroy D, Stern M, et al. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999; 106:803-10
- [38] Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf* 2005; 3:81e95;
- [39] Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006
- [40] Braun RJ, King-Smith PE, Begley CG, Li L, Gewecke NR. Dynamics and function of the tear film in relation to the blink cycle. *Prog Retin Eye Res* 2015;45: 132e64.
- [41] Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of Sjogren’s syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1004-1011.
- [42] Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;
- [43] Benitez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:173-81.
- [44] Michael A. Lemp, MD Christophe Baudouin, MD, PhD; Jules Baum, MD; Murat Dogru, MD; Gary N. Foulks, MD; Shigeru Kinoshita, MD; Peter Laibson, MD; James McCulley, MD; Juan Murube, MD, PhD; Stephen C.

Pflugfelder, MD; Maurizio Rolando, MD; Ikuko Toda, MD. Rapporto del Sottocomitato Definizione e Classificazione del Workshop Internazionale dell'Occhio Secco (2007);

- [45] Rolando M, Brezzo G, Giordano P, et al. In: Van Bijsterweld OP, Lemp MA, Spinelli D, eds. The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. A controlled prospective impression cytology study. The lacrimal system. Amsterdam, Kugler&Ghedini, 1991:89-91.
- [46] Pisella PJ, Malet F, Lejeune S, et al. Ocular surface changes induced by contact lens wear. *Cornea* 2001
- [47] Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophtalmol*, 2007; 30:239e46.
- [48] Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004; 45:4302-4311.
- [49] De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol*, 2004; 137: 109-115.
- [50] Sweeney DFM, T J, Raju SR. Tear film stability: a review. *Exp eye Res* 2013; 117:28e38.
- [51] Abelson MBO, G 3rd W, Nally LA, Welch D, Krenzer K. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1121e5.
- [52] Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:637e47.
- [53] James S. Wolffsohn, Reiko Arita, Robin Chalmers, Ali Djalilian, Murat Dogru, Kathy Dumbleton, Preeya K. Gupta, Paul Karpecki, Sihem Lazreg, Heiko Pult, Benjamin D. Sullivan, Alan Tomlinson, Louis Tong, Edoardo Villani, Kyung Chul Yoon, Lyndon Jones et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report, *The Ocular Surface*, Elsevier, July 2017
- [54] Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985; 4:1e7.
- [55] Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 151. 792e8 e1.
- [56] Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983; 36:25e33.
- [57] Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H. The relationship between tear meniscus regularity and conjunctival folds. *Optom Vis* 2014; 91:1037e44.
- [58] Wang CX, Liu YZ, Yuan J, Li BB, Zhou SY. Application of anterior segment optical coherence tomography for measuring the tear meniscus

- height in the diagnosis of dry eye diseases. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009; 45:616e20.
- [59] Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004; 23:272e85.
- [60] Karampatakis V, Karamitsos A, Skriapa A, Pastiadis G. Comparison between normal values of 2- and 5-minute Schirmer test without anesthesia. *Cornea* 2010; 29:497e501.
- [61] de Monchy I, Gendron G, Miceli C, Pogorzalek N, Mariette X, Labetoulle M. Combination of the Schirmer I and phenol red thread tests as a rescue strategy for diagnosis of ocular dryness associated with Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:5167e73.
- [62] Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res* 2010;35: 553e64.
- [63] Rhett M. Schiffman, Murray Dale Christianson, Gordon Jacobsen, et al. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Clinical Sciences*, 2000;
- [64] McMonnies C. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987;
- [65] Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL, Dry Eye Investigation Study G. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002; 21:664e70.
- [66] Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. Performance and repeatability of the NEIVFQ-25 in patients with dry eye. *Cornea* 2002; 21:578e83.
- [67] Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, Barabino S, Schaumberg DA, Dana MR. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol*. 2008;
- [68] Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;
- [69] Mingyang Ma, Qing Yuan, Lei Ye, Kangcheng Liu, Linhong Ye, You-Lan Min, Nan Jiang, Qinghai Li, Wenqing Shi, Xiaowei Xu, Peiwen Zhu and Yi Shao, An experimental study of amniotic lacrimal duct stents in the treatment of perimenopausal female rabbits with dry eye, *Molecular Medicine Reports*, 2018
- [70] Tan Y, Qiu F, Qu YL, Li C, Shao Y, Xiao Q, Liu Z and Li W: Amniotic membrane inhibits squamous metaplasia of human conjunctival epithelium. *Am J Physiol Cell Physiol* 301: C115-C125, 2011.
- [71] Management and therapy of dry eye disease: Report of the management and therapy subcommittee of the international dry eye worksho (2007). *Ocul Surf* 5: 163-178, 2007.
- [72] American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Dry Eye Syndrome. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2013.

- [73] Mangan R, Lehman S. How (and why) to make autologous serum. *Rev Optometry* 2012; March 15:42-54.
- [74] Noble BA, Loh RS, MacLennan S et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomized controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:647-52.
- [75] Raphael M, Bellefqih S, Piette JC, Le Hoang P, Debre P, Chomette G. Conjunctival biopsy in Sjogren's syndrome: correlations between histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 1988; 13:191e202.
- [76] Meadows JF, Dionne K, Nichols KK. Differential profiling of t-cell cytokines as measured by protein microarray across dry eye subgroups. *Cornea* 2016;35: 329e35.
- [77] Epstein SP, Gadaria-Rathod N, Wei Y, Maguire MG, Asbell PA. HLA-DR expression as a biomarker of inflammation for multicenter clinical trials of ocular surface disease. *Exp Eye Res* 2013; 111:95e104.
- [78] Barabino, S., Montaldo, E., Solignani, F., Valente, C., Mingari, M.C., Rolando, M., 2010. Immune response in the conjunctival epithelium of patients with dry eye. *Exp. Eye Res.* 91 (4), 524e529
- [79] Srinivasan, S., Heynen, M.L., Martell, E., Ritter, R., Jones, L.W., & Senchyna, M. Quantification of MUCIN 1, cell surface associated and MUCIN16, cell surface associated proteins in tears and conjunctival epithelial cells collected from postmenopausal women. *Molecular vision.* 2013.
- [80] Ilene K. Gipson, PhD, Sandra J. Spurr-Michaud, MS, Michelle Senchyna, PhD, Robert Ritter, III, MS,† and Debra Schaumberg, ScD, OD, Comparison of Mucin Levels at the Ocular Surface of Postmenopausal Women With and Without a History of Dry Eye, *Clinical Science Cornea* 2011; 30:1346–1352
- [81] Villani E, Magnani F, Viola F, Santaniello A, Scorza R, Nucci P, et al. In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. *Optom Vis Sci* 2013; 90:576e86
- [82] Morgan PB, Petropoulos IN, Read ML, Malik RA, Maldonado-Codina C. In vivo confocal microscopy of the lid margin area of contact lens wearers. *BCLA Conf* 2013. Manchester 2013.
- [83] Jelle Vehof, Nicole Sillevs Smitt-Kamminga, Simone A. Nibourg and Christopher J. Hammond, Predictors of Discordance between Symptoms and Signs in Dry Eye Disease, *Ophthalmology*, 2017;
- [84] Carolyn G. Begley, Robin L. Chalmers, Linda Abetz, Kitty Venkataraman, Polyxane Mertzanis, Barbara A. Caffery, Christopher Snyder, Timothy Edrington, Daniel Nelson, Trefford Simpson, The Relationship between Habitual Patient-Reported Symptoms and Clinical Signs among Patients with Dry Eye of Varying Severity, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, November 2003, Vol. 44;
- [85] Benjamin D., Sullivan Leslie A., Crew, Elisabeth M. Messmer, Gary N. Foulks, Kelly K. Nichols Philipp Baenninger, Gerd Geerling, Francisco Figueiredo, Michael A. Lemp, Correlations between commonly used

objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications, 28 December 2012;

- [86] Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. (2003): The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*44: 4753–4761.
- [87] Sullivan B.D., Crews LA, Sonmez B., Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials, *Cornea* 31: 1000-1008, 2012;
- [88] G.W. Ousler 3rd, M.B. Abelson, P.R. Johnston, J. Rodriguez, K. Lane, L.M. Smith Blink patterns and lid contact times in dry eye and normal patients *Clin Ophthalmol*, 8 (2014);
- [89] Samuel Kyei, Selassie Kojo Dzasimatu, Kofi Asiedu, Patience Ansomah Ayerakwah, Association between dry eye symptoms and signs, *Journal of Current Ophthalmology* 30 (2018) 321-325;
- [90] Viso E., Rodriguez-Ares MT., Abelenda D., Oubina B. & Gude F., Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 2601-2606, 2012
- [91] Barlett Jimmy D., Keith Michael S., Sudharshan Lavanya, Snedecor Sonya J., Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review, *Clinical Ophthalmology*, 16 September 2015;
- [92] ZhuW, Hong J, Zheng T, et al. Age-related changes of human conjunctiva on in vivo confocal microscopy. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94:1448–1453.
- [93] De Paiva CS. Effects of Aging in Dry Eye. *Int Ophthalmol Clin*. 2017; 57(2):47–64.
- [94] Huang FC, Tseng SH, Shih MH, et al. Effect of Artificial Tears on Corneal Surface Regularity, Contrast Sensitivity, and Glare Disability in Dry Eyes. *Ophthalmology* 2002; 109:1934–40.
- [95] Elliott DB, Hurst MA. Simple Clinical Techniques to Evaluate Visual Function in Patients with Early Cataract. *Optom Vis Sci* 1990; 67:822–5.
- [96] Szczotka-Flynn, Loretta B. OD, PhD, FAAO; Maguire, Maureen G. PhD; Ying, Gui-shuang PhD; Lin, Meng C. OD, PhD, FAAO 3; Bunya, Vantinee Y. MD; Dana, Reza MD, MPH ; Asbell, Penny A. MD, MBA 5; Impact of Dry Eye on Visual Acuity and Contrast Sensitivity: Dry Eye Assessment and Management Study. 96(6):387-396, June 2019.
- [97] Nilforoushan MR, Latkany RA, Speaker MG. Effect of artificial tears on visual acuity. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:830-5.
- [98] Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye. *Eye*. 2015; 29:301-312.
- [99] Parra A, Gonzalez-Gonzalez O, Gallar J, Belmonte C. Tear fluid hyperosmolarity increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. *Pain*. 2014; 155:1481-1491.

- [100] Benitez-del-castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal sensation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiopathy in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48:173--18
- [101] Mcmonnies CW. The potential role of neuropathic mechanisms in dry eye syndromes. *J Optom.* (2016).