



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI FISICA E ASTRONOMIA

Corso di Laurea Triennale in
OTTICA E OPTOMETRIA

TESI DI LAUREA

**Gestione della sindrome da occhio secco (DED)
nell'AUSL della Romagna**

*(Management of dry eye disease (DED)
in AUSL Healthcare Service of Romagna)*

RELATORE: **prof. Pietro Gheller**

CORRELATORE: **dott. Luca Avoni**

LAUREANDO: **Francesco Cimolato**

MATRICOLA: **1123277**

ANNO ACCADEMICO 2017-2018

INDICE

INTRODUZIONE	4
PRIMA PARTE	6
1. DEFINIZIONE DEL DED.....	6
2. EPIDEMIOLOGIA.....	7
2.1. Prevalenza del DED sintomatico.....	7
2.2. Prevalenza dei segni clinici di DED.....	7
2.3. Prevalenza del DED basato su sintomi e segni.....	10
2.4. Prevalenza della <i>Meibomian Gland Dysfunction</i> (MGD).....	11
3. CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA DEL DED.....	12
3.1. Occhio secco da insufficienza lacrimale (ADDE).....	14
3.1.1. Occhio secco da sindrome di Sjögren (SSDE).....	14
3.1.2. Occhio secco non Sjögren (NSDE).....	15
3.2. Occhio secco da iperevaporazione (EDE).....	17
3.2.1. EDE legato all'integrità palpebrale (EDE intrinseco).....	18
3.2.1.1. La disfunzione della ghiandola di Meibomio (MGD).....	18
3.2.1.2. EDE legato all'apertura e alla dinamica palpebrali.....	21
3.2.3. EDE legato alla superficie oculare.....	23
4. IL CIRCOLO VIZIOSO DEL DED.....	24
5. CENNI DIAGNOSTICI.....	26
5.1. Ruolo dei questionari nella diagnosi di DED.....	26
5.1.1. Sensibilità e specificità di McMonnies e OSDI.....	27
5.2. Meibomiografia <i>non-contact</i> ad IR.....	30
SECONDA PARTE	
SCOPO.....	32
MATERIALI E METODI.....	33
1. Popolazione.....	33
2. Strumentazione.....	33
2.1. Questionario McMonnies (<i>McMonnies Dry Eye History Questionnaire</i>).....	33

2.2. Questionario OSDI (<i>Ocular Surface Disease Index</i>).....	34
2.3. Meibomiografo <i>Me Check</i>	34
ANALISI STATISTICA.....	37
RISULTATI.....	38
1. Valutazione dei questionari.....	40
2. Distribuzione del DED.....	40
CONCLUSIONI.....	57
BIBLIOGRAFIA.....	62

INTRODUZIONE

La sindrome dell'occhio secco o DED è una condizione clinica che, nonostante il suo impatto sulla qualità della vita, rimane ancor oggi frequentemente sottovalutata e non del tutto compresa. Inoltre, la mancanza sia a livello clinico, che scientifico, di metodologie diagnostiche universalmente condivise ci impedisce di dare una descrizione puntuale della sua distribuzione nello spazio e nel tempo. Alcuni autori ritengono che il DED sia in aumento, in particolare nel mondo industrializzato, dove l'uso di condizionatori, videotermini e smartphone è prorompente. La multifattorialità eziologica di tale sindrome contribuisce alla complessità del quadro: al momento mancano dei *target* terapeutici mirati e realmente efficaci. La patologia rimane cronica e la terapia è troppo spesso palliativa. Negli ultimi anni gli studi che indagano la componente lipidica del film lacrimale e un eventuale ruolo primario delle ghiandole di Meibomio, sono drasticamente aumentati: circa il 50% di tutte (>1600) le pubblicazioni su questo tema contenute in *PubMed* sono state pubblicate dopo il 2000.¹ La disfunzione delle ghiandole di Meibomio, detta MGD, sembra assumere un ruolo decisivo nella diagnosi e nel trattamento.^{2 3} Ulteriori studi sono però necessari. In questo panorama è opportuno però chiarire e definire il ruolo che oculisti ed optometristi scelgono e devono avere. Se consideriamo il DED, nella sola forma severa, non una disfunzione, bensì una patologia, è chiaro che il ruolo diagnostico-terapeutico spetta al medico oculista. Dovere dell'optometrista sarà però quello di fare uno screening adeguato tra i suoi clienti e di ripristinare, mediante metodi non farmacologici, una superficie oculare marginalmente e temporaneamente alterata. Il nostro lavoro si inserisce in tale contesto di screening. Attraverso le metodologie del questionario, e in parte della meibomiografia ad infrarosso (IR), abbiamo cercato di descrivere la distribuzione del DED nella realtà romagnola. Abbiamo infatti trovato che la modalità del questionario ben si addice allo screening di massa su una condizione prevalentemente sintomatica e si dimostra adeguato al ruolo dell'optometrista all'interno di una struttura prettamente sanitaria. D'altro canto la meibomiografia è

uno strumento non invasivo che permette all'optometrista di acquisire ulteriori informazioni sullo stato di salute delle strutture secernenti, con lo scopo di un trattamento mirato (per quanto possa a lui competere).

PRIMA PARTE

1. DEFINIZIONE DEL DRY EYE DISEASE (DED)

La prima definizione di occhio secco è stata presentata nel 1995 presso il National Eye Institute (NEI)/Industry Dry Eye Workshop. Da allora si sono susseguite varie definizioni: la mancanza di una definizione univoca e definitiva è specchio della complessità e dell'ancor scarsa conoscenza della patologia. Se inizialmente, infatti, l'occhio secco era considerato una “disfunzione”, e l'accento era posto sulla qualità e la quantità del film lacrimale, col tempo si è ritenuto opportuno introdurre il concetto di “malattia” ad eziologia multifattoriale. Tra le diverse definizioni, la più recente risale al 2017 ed è riportata nel DEWS II:

“L'occhio secco è una malattia multifattoriale della superficie oculare caratterizzata dalla perdita dell'omeostasi del film lacrimale e accompagnata da sintomi oculari, nei quali l'instabilità del film lacrimale, l'iperosmolarità, l'infiammazione e il danneggiamento della superficie oculare, e anomalie neurosensoriali, giocano ruoli eziologici”.

Come sottolineano gli autori, l'intento attuale non è tanto quello di fornire una definizione definitiva, ma una definizione che sappia individuare i punti critici ormai consolidati dalla letteratura, tenendosi congiuntamente aperta a nuove e future conoscenze.⁴

2. EPIDEMIOLOGIA

La mancanza di una definizione, di una classificazione e di un protocollo standardizzato per la diagnosi di DED spiega a sua volta la difficoltà nel definire un'epidemiologia concorde e capace di confronti tra i diversi risultati. Essa oscilla tra il 5 e il 50%, al variare delle caratteristiche della popolazione e del metodo diagnostico utilizzato.

2.1. Prevalenza del DED sintomatico

In questo caso sono stati usati 3 diversi criteri diagnostici:

- a) frequenza dei sintomi: valutata la presenza e la frequenza dei più classici sintomi di occhio secco (sensazione di corpo estraneo, secchezza, irritazione, prurito o bruciore)
- b) auto-diagnosi: concordando con una frase che descrive la condizione di DED, comprendente anche diversi sintomi;
- c) somministrazione del questionario *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*©

Studi recenti (dal 2005 al 2015) volti ad individuare un DED sintomatico con i metodi suesposti hanno individuato prevalenze di 18.4% in Spagna, 14.5% negli USA, circa il 20% nel Regno Unito e Corea, e dal 20.0 al 52.4% nel sud-est asiatico, utilizzando il metodo "a". Si sono trovati i valori di 39.2% in Francia e 18.3% in Iran, somministrando l'OSDI 2 con *cut-off* di 22.^{5 6 7 8 9} La maggioranza degli studi ha dimostrato una prevalenza significativamente maggiore del DED sintomatico nel sesso femminile, rispetto al maschile (di circa 1.33-1.74 volte) e nelle popolazioni asiatiche, rispetto alle caucasiche.^{5 6 7 8 9 10 11}

2.2. Prevalenza dei segni clinici di DED

Considerando invece i segni clinici, si osserva una variabilità consistente della prevalenza. Ciò dipende non solo dalla variazione delle tecniche di misurazione ed interpretazione utilizzate, ma anche dalla mancanza di valori di *cut-off* standardizzati, dalla scarsa ripetibilità dei test a disposizione e dall'eterogeneità

dei campioni utilizzati (età, sesso, etnia, farmaci in uso e fattori ambientali).^{12 13} I metodi diagnostici più utilizzati sono:

- *tear breakup time* (TBUT), con valore di normalità <10 sec. Ha dimostrato prevalenze che oscillano dal 19.9 al 37%;
- test di Shirmer (*cut-off* a 5 mm) con cui si sono ottenute prevalenze dal 15.6 all'85.6%;
- *staining* fluoresceinico, con prevalenze dal 5.8 al 77%.⁹

Come avviene per il DED sintomatico, anche considerando i segni clinici si è osservata un'associazione con l'età (figura 1).^{14 15 16} La relazione tra sesso e i segni obiettivi di DED rimane in questo caso controversa.^{5 17} Molti farmaci topici o sistemici e patologie della superficie oculare, come la disfunzione della ghiandola di Meibomio (MGD), sono associati a segni di occhio secco sia in studi clinici, che di popolazione.^{18 19 20} Rilevante è il fatto che i dati di prevalenza della DED ottenuti con test clinici non corrispondono del tutto a quelli ottenuti su base sintomatologica. Questo può essere dovuto innanzitutto al fatto che ogni test clinico valuta solo certe proprietà del DED e che ulteriori test clinici dovranno essere sviluppati per poter dare una valutazione più completa del quadro istopatologico. Inoltre, fattori quali la variabilità della soglia al dolore, la riduzione età-correlata della sensibilità e le componenti psicosomatica e cognitiva, devono indubbiamente essere presi in considerazione.^{13 21}

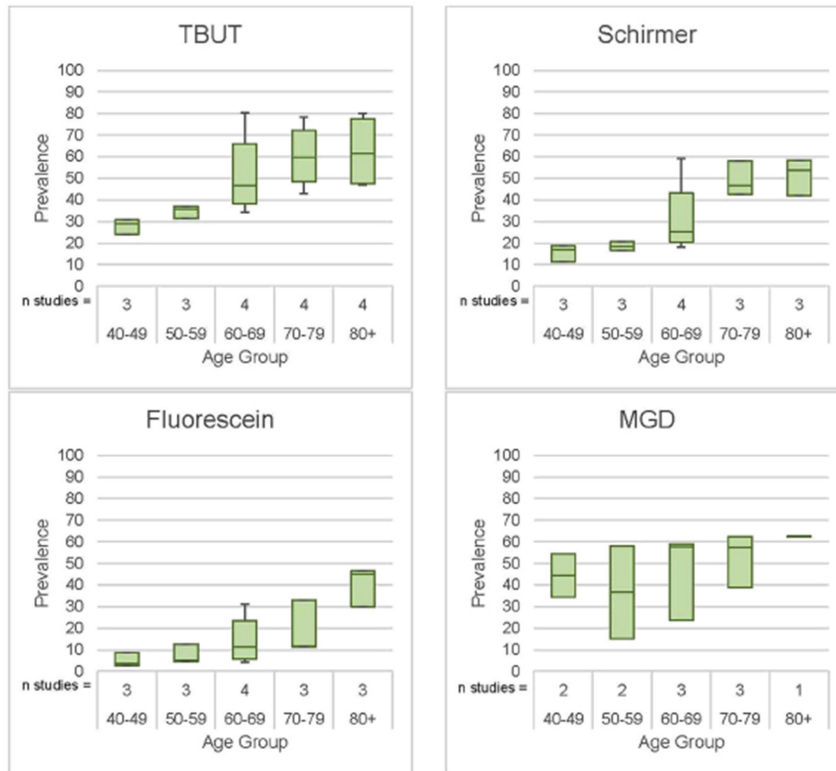


Figura 1. Prevalenza dei segni di DED nelle diverse fasce d'età.

Tratta da: Fiona Stapleton et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*, 2017; 15: 334-365.

2.3. Prevalenza del DED basato su sintomi e segni

Cinque studi di popolazione hanno considerato congiuntamente segni e sintomi, ottenendo una prevalenza che va dall'8.7 al 30.1%.^{7 8 9 17 22} Anche in questo caso, la diversità dei valori di *cut-off* considerati dai diversi studi e l'eterogeneità della DED stessa, rendono limitate le possibilità di confronto dei risultati.^{23 13}

Una recente meta-analisi, condotta dal sottocomitato dell'epidemiologia TFOS DEWS, ha permesso di determinare la prevalenza dell'occhio secco secondo diversi criteri, stratificati in base all'età e al sesso (figura 2).¹³

Per entrambi i criteri della diagnosi clinica e sintomatologica, si osservano modesti cambiamenti sotto i 49 anni, con un aumento graduale dai 50 e più marcato oltre gli 80 anni. La diagnosi sintomatologica ha riportato la maggiore variabilità. Anche la valutazione dell'integrità lacrimale e dell'epitelio corneale ha dimostrato una prevalenza che aumenta parallelamente all'età. Per quanto riguarda il sesso, differenze statisticamente significative si registrano solo oltre i 50 anni, sia nel caso della diagnosi sintomatica, che clinica. Gli autori aggiungono che la mancanza di un'associazione tra le prevalenze individuate mediante i sintomi e quelle mediante i segni, in studi su popolazione, suggerisce che una proporzione consistente dei soggetti potrebbe avere una patologia asintomatica.^{13 21}

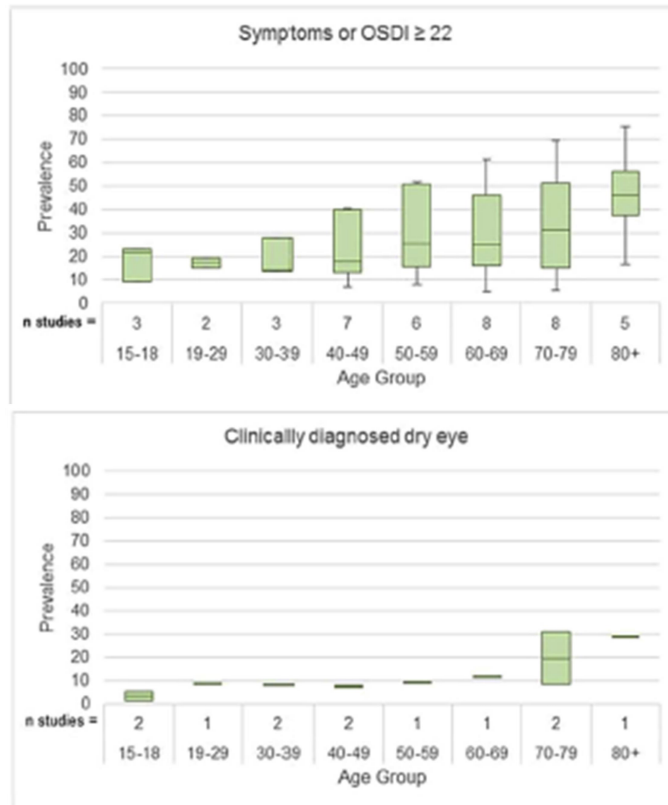


Figura 2. Prevalenza del DED secondo i criteri sintomatico (sopra) e clinico (sotto), stratificati per età.

Tratta da: Fiona Stapleton et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*, 2017; 15: 334-365.

2.4. Prevalenza della *Meibomian Gland Dysfunction* (MGD)

Sette studi su popolazione hanno correlato la MGD ad età, sesso e razza. Considerando i segni clinici, si sono ottenute prevalenze che oscillano tra il 38 e il 68% in soggetti di età superiore ai 40 anni: maggiori per la razza asiatica, rispetto alla caucasica. Considerando gli studi clinici, segni di MGD sono stati trovati in due terzi dei soggetti con DED. Negli studi di popolazione, invece, segni della patologia si sono trovati approssimativamente in metà dei soggetti con DED. Il *Singapore Malay Study* e lo *Spanish Salnes Eye Study* hanno mostrato un tasso più elevato nel genere maschile, anche se ciò non è stato confermato da altri studi.

L'incidenza della disfunzione pare inoltre aumentare parallelamente all'età.^{24 25 26}
27 28 29 30

A causa dell'ancor limitato numero di studi, della diversità dei segni clinici considerati e delle differenti caratteristiche delle popolazioni considerate, ogni conclusione è da considerarsi attualmente prematura.

3. CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA DEL DED

Come emerge già nel report della TFOS del 2007, l'iperosmolarità e l'instabilità del film lacrimale costituiscono concetti chiave nella patogenesi della DED. Infatti, nonostante si possano definire due diversi sottotipi di DED, caratterizzati da un diverso meccanismo eziologico, si ha che entrambi convergono in un'alterazione della composizione fisico-chimica del film, indispensabile nella diagnosi.³¹

Quando l'iperosmolarità è il risultato di un'eccessiva evaporazione in presenza di una normale funzione ghiandolare si parla di *occhio secco da iperevaporazione o EDE*.

Quando invece diventa primaria la riduzione della secrezione lacrimale si parla di *occhio secco da insufficienza lacrimale o ADDE*. Spesso le due forme coesistono e partecipano in misura diversa all'insorgenza della malattia. E' opportuno inoltre sottolineare quanto ciascuna delle due può essere, in uno stadio avanzato, la causa dell'insorgenza dell'altra: una EDE severa, in virtù di una riduzione della sensibilità corneale o di fenomeni di tipo cicatriziale, può indurre un secondario deficit secretorio. Viceversa, una ADDE allo stadio avanzato può alterare la distribuzione della componente lipidica dello strato lacrimale (TFLL).²¹

Tabella I. Cause del DED.

Tratta da: Anthony J. Bron et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. The Ocular Surface, 2017; 15: 438-510.

AQUEOUS-DEFICIENT DRY EYE (ADDE)	EVAPORATIVE DRY EYE
Sjögren Syndrome Dry Eye (SSDE)	Meibomian Gland Diseases
- associated systemic diseases	Lid-Related
Rheumatoid arthritis	Meibomian Gland Dysfunction (MGD)
Polyarteritis nodosa	Primary
Systemic lupus erythematosus	Meibomian seborrhea
Wegener granulomatosis	Obstructive MGD
Systemic sclerosis	Cicatricial/non-cicatricial
Primary biliary cirrhosis	Secondary to Local Disease
Mixed connective tissue disease	Anterior blepharitis
Non- Sjögren Syndrome Dry Eye (NSDE)	Ocular surface inflammation
Intrinsic Lacrimal Gland Deficiency	Contact lens wear
Lacrimal gland ablation	Secondary to Systemic Dermatoses
Congenital alacrima	Rosacea
Triple A syndrome	Seborrheic dermatitis
Age-related ADDE dry eye	Atopic dermatitis
Inflammatory and Other Lacrimal Gland infiltration	Ichthyosis
Sarcoidosis	Psoriasis
Lymphoma	Secondary to Chemical Exposure
Viral Infection	13-cis retinoic acid
Radiation Injury	Polychlorinated biphenols
Lacrimal Gland Obstruction	Antiandrogens
Cicatricial Conjunctivitis	Genetically Determined Meibomian Gland Diseases
GVHD	Meibomian Agenesis and Dystichiasis
Stevens-Johnson Syndrome/TEN	Anhydrotic Ectodermal Dysplasia
Mucous Membrane Pemphigoid	Ectrodactyly Syndrome
Cicatricial pemphigoid	Epidermolysis Bullosa
Pemphigus	Ichthyosis Follicularis
Trachoma	Turner Syndrome;
Chemical injury	Disorders of Lid Aperture, Congruity, Dynamics
Hyposecretory States – Failure of the Lacrimal Functional Unit	Blink-Related
Reflex Afferent Block	Parkinson's Disease
Topical anesthesia	Ocular Surface-Related Evaporative Dry Eye
Trigeminal nerve injury	Allergic Eye Disease
Refractive surgery	Vitamin A Deficiency
Neurotrophic keratitis	Short Breakup Time Dry Eye
Secretomotor Block	Iatrogenic Disease
Parasympathetic damage	
Pharmacological inhibition	
Combined Afferent and Efferent Block	
Familial dysautonomia	
Other Disorders	
Meige Syndrome	
Diabetes Mellitus	
Pseudoexfoliation	

Come è riassunto nella tabella soprastante, vari sono gli agenti eziologici che conducono ad un deficit secretorio o ad uno squilibrio evaporativo (tabella I).²¹

3.1. OCCHIO SECCO DA INSUFFICIENZA LACRIMALE (ADDE)

L'ADDE può infatti avere origine da una primaria sindrome di Sjögren (SSDE) o da alterazioni di altro tipo (NSDE).

3.1.1. Occhio secco da sindrome di Sjögren o SSDE

La sindrome di Sjögren è una patologia cronica autoimmune, caratterizzata dall'infiltrazione di cellule immunitarie (linfociti T e B, cellule dendritiche, macrofagi ed altre cellule mononucleate) in tutte le ghiandole esocrine, compresa la ghiandola lacrimale principale. A ciò spesso si associano complicazioni sistemiche secondarie alla produzione di anticorpi, alla deposizione di complessi immunitari e all'infiltrazione linfocitaria in molti organi.³² La sua prevalenza varia da 2 a 10 su 10.000 ed è circa 9 volte superiore nel sesso femminile.^{33 34 35} Le ghiandole lacrimali e salivari sono target preferenziali per l'infiltrazione immunitaria, portando ad inevitabili esiti di distruzione e disfunzione acinale e duttale e a segni e sintomi di secchezza oculare e buccale. Non è invece del tutto chiaro se le ghiandole di Meibomio, l'epitelio congiuntivale e le cellule caliciformi in esso sparse, siano coinvolti primariamente o secondariamente.

I sintomi e i segni della SSDE sono simili a quelli dell'NSDE. I primi includono: visione offuscata, sensazione di sabbia negli occhi e discomfort. I segni più comuni sono invece l'instabilità del film lacrimale, lo *staining* corneale e congiuntivale, la perdita delle cellule caliciformi e la metaplasia epiteliale. Molteplici sono i fattori predisponenti: squilibri ormonali (soprattutto androgeni ed estrogeni), specie nel post-menopausa femminile, suscettibilità genetica (associazione con i geni HLA II, IL-12A, BLK, STAT4, CXCR5 e IRF5) e infezione virale (vista associazione con Hep B HLTV1, HIV e virus di Epstein Barr (EBV)).^{36 37 38 21}

3.1.2. Occhio secco non Sjögren (NSDE)

Essa include una serie di affezioni congenite e acquisite che esulano dai fenomeni autoimmunitari caratteristici della SSDE.

Tra questi, vi sono:

- *l'insufficienza lacrimale intrinseca*, che comprende alacrimia congenita, ablazione della ghiandola lacrimale, distacco chirurgico dei dotti e sindrome della tripla A. In quest'ultima un'alacrimia congenita si associa ad acalasia del cardias, malattia di Addison, neurodegenerazione centrale e disfunzione del sistema autonomo.
- *Alterazioni età-correlate della struttura e della funzione ghiandolari e nervose*. Un fisiologico processo di invecchiamento (su basi ormonale, genetica, immunologica ed ossidativa) spiega, almeno in parte, l'aumentata incidenza di DED al di sopra dei 50 anni.³⁹ Questa sembra essere la forma più comune di NSDE. Tale processo sembra coinvolgere innanzitutto la ghiandola lacrimale e il tessuto nervoso afferente ed efferente deputato alla modulazione della secrezione: sono stati riportati una perdita di tessuto secretorio, una perdita dello stimolo sensoriale e un ridotto rilascio di neurotrasmettitore secretorio. In congiuntiva, solo le cellule dendritiche sono coinvolte da tali modificazioni età-correlate.²¹
- *Vari fenomeni infiammatori ed infiltrativi non Sjögren*. Tra questi vi sono il linfoma, le infezioni virali di epatite C, HIV, AIDS e più frequentemente la sarcoidosi. Quest'ultima consiste in una patologia sistemica cronica (prevalenza di 1-40/10.000) che coinvolge con granulomi non caseosi polmoni, milza, fegato, linfonodi, pelle e ghiandole salivari e lacrimale.⁴⁰ Danni da radiazioni sembrano invece coinvolgere selettivamente la ghiandola lacrimale principale, con risparmio delle ghiandole di Meibomio e delle cellule caliciformi della congiuntiva.
- *Ostruzione della ghiandola lacrimale*. Una diffusa cicatrizzazione del tessuto periduttale costituisce ad esempio una delle principali complicanze tardive nel rigetto a seguito di trapianto di tessuti oculari. Vengono infatti attivate le cellule immunitarie CD4⁺, CD8⁺ e i macrofagi,

i quali rilasciano citochine e chemochine pro-infiammatorie e aumentano lo stress ossidativo. Anche la congiuntiva, le ghiandole di Meibomio e l'epitelio corneale possono essere coinvolte dai processi infiammatorio, infiltrativo e di cheratinizzazione. Un altro meccanismo ostruttivo è innescato dalla sindrome di Stevens-Johnson e dalla necrolisi epidermica tossica: due forme della stessa malattia cutanea dermatobollosa. Esse provocano esfoliazioni, ulcere e vesciche a livello di tutte le superfici cutanee e mucose, comprese cornea e congiuntiva, con esiti cicatriziali. Anche le lesioni chimiche da esposizione ad acidi o alcali, il pemfigo, il pemfigoide cicatriziale e il pemfigoide delle mucose, a causa degli episodi infiammatori e di sollevamento epiteliale da essi indotti, innescano processi fibrotici occlusivi. Infine, infezioni ricorrenti da *Chlamydia trachomatis* nell'infanzia, inducono spesso cheratocongiuntiviti croniche ad esiti cicatriziali.²¹

- *Anomalia dell'unità funzionale lacrimale*, costituita dai rami afferenti ed efferenti dell'arco riflesso secretorio.

Per quanto riguarda il sistema afferente, si ha che un danno al nervo trigemino, una resezione dei nervi corneali a seguito di PRK o LASIK, l'uso di lenti a contatto o una cheratite neurotrofica (in particolare, da Herpes Zoster o Simplex) sono in misura diversa responsabili non solo della riduzione o della completa inibizione della secrezione ghiandolare principale ed accessoria e del tasso d'ammiccamento, ma anche dell'alterazione della proliferazione e della migrazione delle cellule epiteliali corneali.^{41 42 43} E' opportuno sottolineare infatti quanto le terminazioni nervose corneali esercitino funzioni trofiche.⁴⁴ Un blocco del sistema secreto-motorio efferente, causato da un danno all'innervazione parasimpatica della ghiandola lacrimale principale o dall'uso di certi farmaci sistemici (antidepressivi, anticolinergici, antipsicotici e altri), è parimenti un fattore di rischio per la DED.^{45 46 47} Un blocco combinato dei sistemi afferente ed efferente è caratteristico della disautonomia familiare, in cui una ipoalgesia generalizzata si accompagna ad una riduzione marcata della lacrimazione emozionale e riflessa.²¹

- *Sindrome di Meige*, associa un blefarospasmo essenziale, caratterizzato da contrazioni spontanee, eccessive, intermittenti o costanti dei muscoli periorbitali, al DED.⁴⁸ Lo spasmo può estendersi includendo i muscoli facciali, la lingua, la faringe e i muscoli cervicali. E' stato riportato che il 57% dei DED resistenti ai trattamenti è associato alla sindrome di Meige.⁴⁹
- *Diabete mellito*. I danni alla microcircolazione, la riduzione del supporto trofico al tessuto lacrimale, una neuropatia del sistema autonomo ed un'alterazione della sensibilità corneale sono i meccanismi che portano ad una riduzione della secrezione lacrimale e del *breakup time* (BUT). Quest'ultimo sembra infatti causato da una riduzione della densità e della funzionalità delle cellule caliciformi, eventi secondari ad una riduzione della sensibilità corneale.⁵⁰
- *Pseudoesfoliazione (PEX)*. E' una patologia età-correlata che coinvolge la lamina basale ed è caratterizzata da ammassi di microfibrille nella superficie della capsula lenticolare, del corpo ciliare, dell'iride, del trabecolato e della congiuntiva. Sia il test dello Shirmer, che il BUT risultano significativamente ridotti. Sono caratteristici i filamenti interni allo stroma, i cambiamenti nell'impacchettamento delle mucine e la morfologia delle cellule caliciformi.⁵¹

3.2. OCCHIO SECCO DA IPER-EVAPORAZIONE (EDE)

Come esposto in precedenza, fattore chiave di questo tipo di DED è il drastico aumento del tasso di evaporazione, secondario all'alterazione della funzione di barriera dello strato lipidico e della palpebra o ad una ridotta bagnabilità della superficie oculare. E' proprio tale squilibrio tra la quantità di lacrima prodotta ed evaporata, ad essere causa dell'iperosmolarità lacrimale e dell'infiammazione dei tessuti oculari: meccanismi chiave per l'insorgenza e lo sviluppo del DED. Alcuni fattori ambientali, come temperatura elevata, bassa umidità e condizioni ventose critiche, giocano un ruolo favorente. Nel report della TFOS, contenuto nel DEWS, vengono distinte due diverse categorie: un EDE intrinseco, legato

all'integrità palpebrale, ed un EDE secondario a cambiamenti della superficie oculare.²¹

3.2.1. EDE legato all'integrità palpebrale (EDE intrinseco)

A questa categoria convergono una serie di modificazioni che colpiscono primariamente le ghiandole di Meibomio e le palpebre, le quali sono rispettivamente responsabili della secrezione e della distribuzione della componente lipidica dello strato lacrimale. Quest'ultima svolge infatti un'azione contenitiva verso l'evaporazione della componente acquosa. Tali alterazioni possono essere riassunte nel più generale concetto della *disfunzione delle ghiandole di Meibomio, o MGD*. Pare che fino all'86% dei pazienti affetti da DED mostrino segni di MGD.⁵²

3.2.1.1. La disfunzione della ghiandola di Meibomio (MGD)

Tra le definizioni più attuali e complete di MGD, è opportuno considerare quella pubblicata nel *Rapporto del gruppo di lavoro internazionale sulla disfunzione della ghiandola di Meibomio* (2011):

*“La disfunzione della ghiandola di Meibomio o MGD è un'anomalia cronica e diffusa delle ghiandole di Meibomio, comunemente caratterizzata da ostruzione dei dotti terminali e/o alterazioni quali/quantitative della secrezione ghiandolare. Questo può portare all'alterazione del film lacrimale, a sintomi d'irritazione oculare, a infiammazione clinicamente evidente e a patologie della superficie oculare”.*⁵³

Se inizialmente essa 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 essa si caratterizza da modificazioni patologiche, potenzialmente irreversibili, della ghiandola di Meibomio stessa. Come compare nella definizione, negli stadi non precoci sono osservabili teleangectasie del margine posteriore della rima palpebrale, ostruzioni degli orifizi, accorciamento o *dropout* ghiandolare, ispessimento dei margini

palpebrali ed alterazioni qualitative e/o quantitative del secreto lipidico (figura 3).^{21 53}

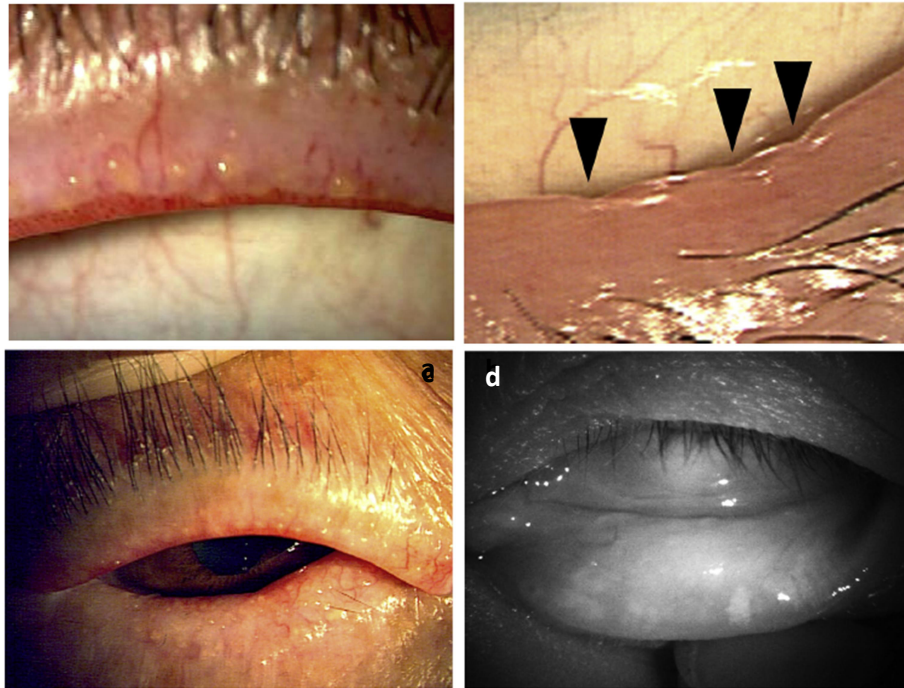


Figura 3. MGD: a) Teleangectasia e ostruzioni degli orifizi ghiandolari; b) Irregolarità del margine palpebrale; c) Ispessimento dei margini palpebrali; d) *dropout* ghiandolare avanzato. Tratta da: Anthony J. Bron et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. The Ocular Surface, 2017; 15: 438-510.

Blackie e Korb hanno descritto anche una forma ostruttiva non-banale di MGD, caratterizzata da un aspetto normale dei margini palpebrali, in cui la diagnosi si basa unicamente sul cambiamento qualitativo del secreto.⁵⁴ Gli autori considerano questa una fase che precede l'insorgenza di una MGD manifesta. In base alla secrezione delle ghiandole di Meibomio, è stata proposta una classificazione delle MGD in due categorie principali: stati di basso e alto deflusso.²¹ I primi vengono ulteriormente suddivisi in iposecretori od ostruttivi, con sottocategorie cicatriziale e non-cicatriziale (figura 4).

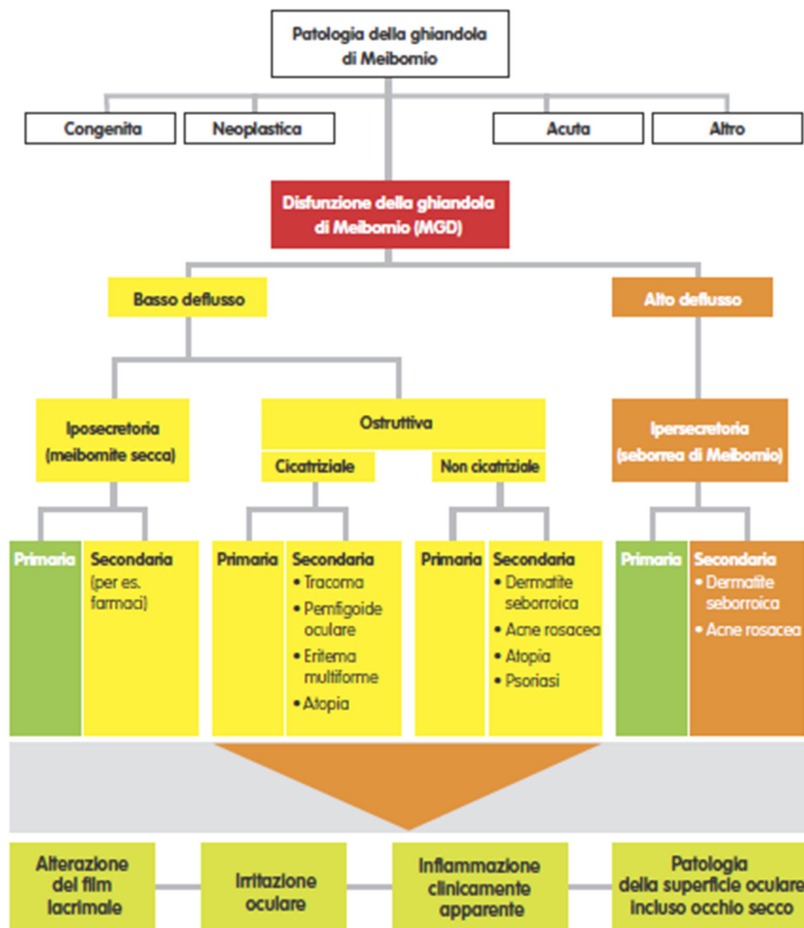


Figura 4. Classificazione della MGD.

Tratta da: 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;52:1938-1978.

MGD ad alto deflusso – seborrea meibomiana

Stato di ipersecrezione lipidica da parte delle ghiandole di Meibomio. E' meno frequente rispetto alla condizione di basso deflusso e spesso è secondario a rosacea e dermatite seborroica. Non è ancora del tutto chiaro il meccanismo patogenetico di tale alterazione.

MGD a basso deflusso

Come accennato in precedenza, essa può essere ulteriormente suddivisa in MGD iposecretoria od ostruttiva. La prima è caratterizzata da una minor produzione della componente lipidica, dovuta a primarie anomalie delle ghiandole di Meibomio di natura non del tutto nota. La MGD ostruttiva, invece, è causata all'ostruzione del dotto terminale e rappresenta la principale causa di EDE (figura 5). Essa a sua volta può essere cicatriziale, quando l'ostruzione del dotto è il risultato dell'allungamento e dal restringimento dei dotti terminali: gli orifizi e i dotti associati sono stirati posteriormente fino al margine della mucosa congiuntivale.⁵⁵ Ciò può avvenire primariamente o secondariamente a patologie quali il tracoma, il pemfigoide, l'eritema multiforme, la rosacea, la cheratocongiuntivite di Vernal, e l'atopia. Una volta che gli orifizi sono stati trascinati verso la mucosa, e perciò in corrispondenza del menisco lacrimale, le ghiandole diventano incapaci di rilasciare il sebo nella superficie del film. Tale processo favorirà l'ostruzione del dotto.²¹

La MGD non cicatriziale è causata invece da un processo di ipercheratinizzazione e dal riversamento del rivestimento cellulare del dotto all'interno del lume, dando origine a dei tappi cheratici.^{56 57 58 59} Tutto ciò sembra aggravato da un aumento della viscosità del secreto, probabilmente a seguito dell'interazione tra lipidi e citocheratine.⁶⁰ Almeno negli stati iniziali, gli orifizi ghiandolari rimangono in loco e non sono interessati da stiramento. La diagnosi è basata sui cambiamenti morfologici degli acini e degli orifizi ghiandolari, nonché dal progressivo *dropout* ghiandolare osservabile in meibomiografia.^{61 62} Quest'ultimo sembra essere causato dall'aumentata pressione interna alla ghiandola e dall'inattività prolungata della ghiandola stessa. Alcuni studi evidenziano come anche una blefarite anteriore possa associarsi a MGD, trovandone una plausibile causa nella sintesi di enzimi lipolitici.^{63 64 65}

Le ghiandole di Meibomio possono inoltre essere parzialmente o totalmente assenti nei casi di malformazioni congenite o patologie sistemiche.⁶⁶ Tra queste è opportuno ricordare l'agenesia ghiandolare associata a districhiasi, la displasia ectodermica ipoidrotica e la sindrome dell'ittiosi follicolare-atrichia-fotofobia (IFAP).²¹

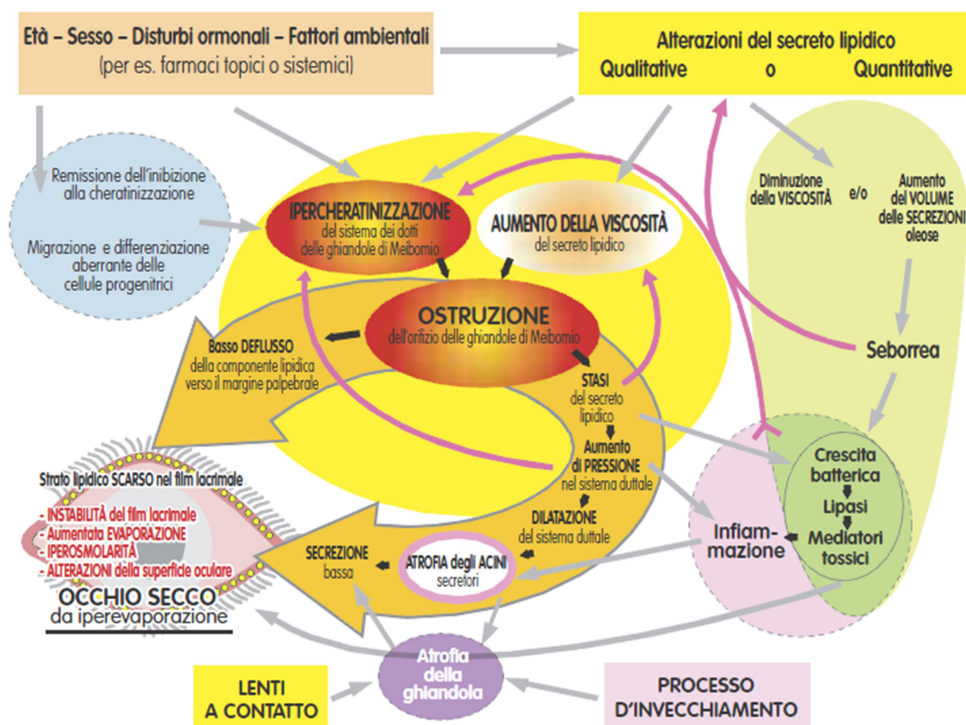


Figura 5. Fisiopatologia della MGD ostruttiva.

Tratta da: 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;52:1938-1978.

3.2.2. EDE legato all'apertura e alla dinamica palpebrali.

E' forse inutile sottolineare quanto anche le palpebre giochino un ruolo decisivo nel mantenimento della stabilità e dell'integrità del film lacrimale, limitandone un'evaporazione eccessiva. Alterazioni congenite, patologiche o traumatiche della loro struttura o della dinamica durante l'ammiccamento sono in grado di dare origine ad un EDE la cui gravità ben si correla al tempo di esposizione della superficie oculare. Degni di nota sono il lagofalmo notturno, l'ammiccamento incompleto, una deformità palpebrale e una proptosi associata a retrazione palpebrale e all'aumento della superficie oculare esposta.⁶⁷ E' opportuno ricordare quanto un corretto ammiccamento sia necessario per la completa spremitura delle ghiandole di Meibomio. Come sottolineano diversi autori, non è affatto inusuale trovare un primario eccesso evaporativo associato ad una MGD da disuso. Inoltre

i fenomeni infiammatori innescati dalla DED da iperevaporazione implementano la disfunzione.^{68 69}

3.2.3. EDE legato alla superficie oculare.

Questa categoria comprende una serie di alterazioni in cui il ruolo decisivo non appartiene al film lacrimale, quanto ai tessuti oculari ad esso esposti. Degna di nota è l'ipovitaminosi A: tale vitamina si è vista associata ai processi di crescita, proliferazione e differenziazione cellulare. I principali segni sono la xeroftalmia, la cecità notturna, la xerosi congiuntivale e corneale, le macchie di Bitot e la cheratomalacia. A ciò si associa una ridotta bagnabilità della superficie, con buona probabilità causata dal glicocalice epiteliale deficitario, da una perdita delle cellule caliciformi, da metaplasia e cheratinizzazione epiteliali.^{70 + DEWS II}

Alcuni autori descrivono l'esistenza di un *DED a breakup time breve (SBUDE)*. Esso associa una normale secrezione acquosa, una funzionalità delle ghiandole di Meibomio nella norma e un epitelio integro a sintomi di secchezza, astenopia e visione offuscata. E' una forma di DED sintomatica caratterizzata da un BUT minore a 5 secondi.⁷¹ Paradossalmente, né il test di Shirmer, né lo staining vitale differiscono dai soggetti asintomatici. Anche lo strato lipidico ha dimostrato valori quali/quantitativi nella norma. Il meccanismo patogenetico non è ancora del tutto chiaro, ma recenti studi sembrano concordare in un difetto di bagnabilità della superficie oculare, probabilmente dovuto ad una ridotta espressione di MUC 1, MUC 5AC, MUC 16, ad azione umettante.⁷² Inoltre, se i fattori ambientali (temperatura, umidità, condizioni ventose) giocano un ruolo favorente per ogni tipo di DED, è probabile giochino un ruolo ancor più decisivo nella forma SBUDE.^(DEWS II)

4. IL CIRCOLO VIZIOSO DEL DED

Come è stato minuziosamente descritto nel report della TFOS, contenuto nel DEWS, il DED è in grado di innescare, indipendentemente dalla sua eziologia, una serie di meccanismi che non solo cronicizzano un danno alla superficie oculare, ma che ne autoalimentano e ne aggravano i segni e i sintomi caratteristici. Si genera così un circolo vizioso accessibile attraverso eventi primari di diverso tipo, ma in ogni modo convergente nell'iperosmolarità del film lacrimale, alla quale è riconosciuto un ruolo decisivo. Essa darà a sua volta inizio ad una serie di risposte infiammatorie, che sono la causa del perdurare dello stato di DED (figura 6).⁷³

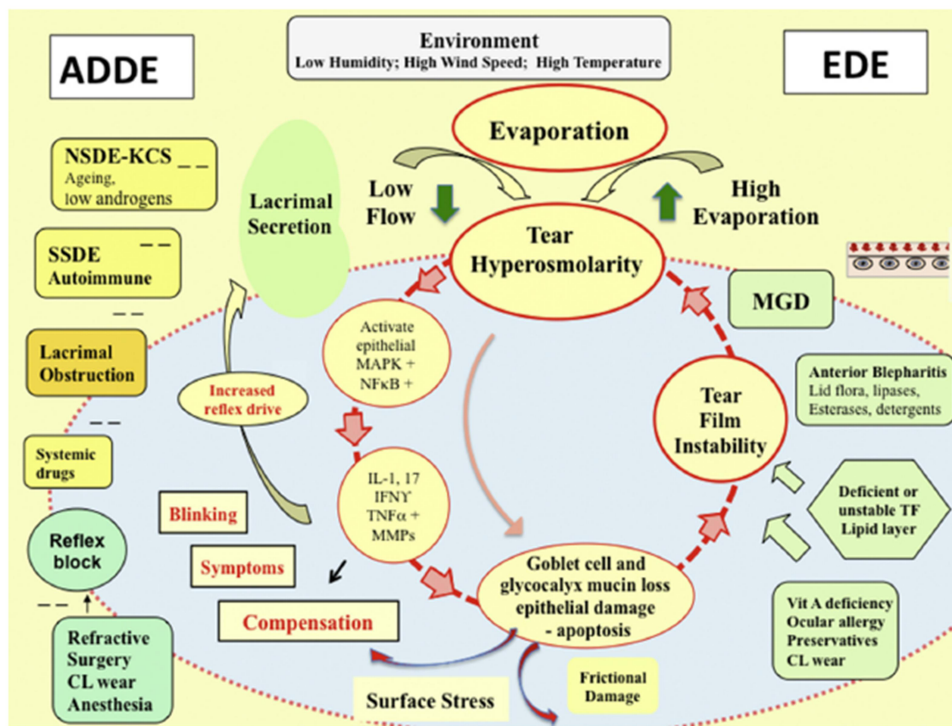


Figura 6. Rappresentazione schematica del circolo vizioso del DED.

Tratta da: Anthony J. Bron et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. The Ocular Surface, 2017; 15: 438-510.

Come descritto in precedenza, due sono le principali cause dell'iperosmolarità associata al DED: una iposecrezione lacrimale (ADDE) e una evaporazione eccessiva (EDE). Accanto a questi, ci sono altri fattori che ne contribuiscono l'insorgenza: condizioni climatiche sfavorevoli (bassa umidità, elevata temperatura e condizioni ventose critiche), allergie, uso di conservanti topici o di lenti a contatto.^(DEWS II) Da vari studi è emerso che,

indipendente dalla causa, l'iperosmolarità lacrimale stimola le cellule dell'epitelio superficiale nella sintesi di una serie di molecole ad azione pro-infiammatoria. Vengono coinvolti le MAP-chinasi e il complesso NF-κB, vengono rilasciate citochine infiammatorie (IL-1α, IL-1β, IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) e proteasi come la MMP9.^{74 75} Tali molecole attivano e reclutano cellule infiammatorie nella superficie oculare, le quali a loro volta diventano sorgenti di mediatori dell'infiammazione.⁷⁶ I mediatori, agendo congiuntamente all'iperosmolarità, portano ad una riduzione della sintesi delle mucine che compongono il glicocalice (prima tra tutte la MUC16), all'apoptosi e all'aumento del *turnover* delle cellule epiteliali superficiali, e alla perdita delle cellule mucipare caliciformi della congiuntiva.^(DEWS II) Quest'ultima in particolare è osservabile indirettamente da una riduzione dei livelli di MUC5AC lacrimali.⁷⁷ L'alterata espressione delle mucine del glicocalice, unita alla perdita delle cellule congiuntivali caliciformi, è ragionevolmente causa dello *staining* associato al DED e dell'alterata bagnabilità della superficie oculare, osservabile clinicamente dalla riduzione del BUT. Quest'ultima a sua volta innesca od amplifica l'iperosmolarità lacrimale, completando il circolo vizioso. E' opportuno sottolineare quanto l'alterazione qualitativa e quantitativa del film lacrimale aumenti la resistenza tra palpebra e superficie corneo-congiuntivale durante l'ammiccamento e i movimenti oculari. Inevitabili saranno i danni all'epitelio, alle cellule caliciformi congiuntivali e al glicocalice.⁷⁸ Un altro meccanismo che porta il DED ad autoalimentarsi coinvolge la sensibilità nervosa. L'attivazione dell'unità funzionale lacrimale (LFU), causata dall'iperosmolarità, dai diversi mediatori infiammatori circolanti, dalla frizione meccanica ed eventualmente dalla cheratite filamentosa o ancora dalla LWE, è indispensabile nell'innescare della lacrimazione riflessa, fenomeno in grado di limitare o evitare l'insorgenza di un DED ingravescente. Se alcuni autori hanno osservato che in alcuni pazienti affetti da DED la soglia alla stimolazione sensoriale risultava ridotta, esitando quindi nell'amplificazione delle risposte riflesse, altri autori descrivono un deterioramento della sensibilità corneale.^{79 80 81} E' probabile che ad una prima fase di ipersensibilizzazione sia sostituita, con l'aggravarsi della patologia, ad una riduzione della soglia. Inevitabilmente quest'ultima limiterà le risposte compensatorie di lacrimazione riflessa ed ammiccamento ed aggraverà il quadro. Tutto ciò sembra spiegare la non poco frequente discrepanza tra l'intensità dei sintomi e i segni obiettivi della patologia.²¹

5. CENNI DIAGNOSTICI

La complessità del film lacrimale, la numerosità delle strutture coinvolte e la grande varietà dei segni e dei sintomi che caratterizzano il DED non consentono, almeno attualmente, di avere un unico test che sia in grado di discriminare in maniera univoca i sani dai malati. Ogni test infatti valuta una componente specifica del film lacrimale o l'integrità di una specifica struttura secernente. Si rende così necessario eseguire una batteria di test per poi confrontarne i risultati. La diagnosi può essere fatta basandosi sui sintomi, sui segni caratteristici od una combinazione dei due. Per l'indagine sintomatologica si fa riferimento ai questionari, tra i quali vi sono l'OSDI, il Mc Monnies, il *Dry Eye Questionnaire* (DEQ) e molti altri. Se invece si prendono in considerazione i segni caratteristici della patologia si adottano:

- test qualitativi, come il *breakup time* (BUT), la dinamica lacrimale, la valutazione dello staining fluoresceinico o della *black line*, i test del verde di lissamina e della felcizzazione, la meibomiografia, il test di interferenza, i test dell'osmolarità lacrimale, del pH, del lisozima o del dosaggio polisaccaridico;
- test quantitativi, tra i quali vi sono la valutazione dei menischi lacrimali, lo Shirmer (nelle versioni 1, 2), il test di Jones e del filo rosso di fenolo.

Spesso è utile combinare test che si basano sulla sintomatologia a test in cui se ne osservano i segni, così da incrementare sensibilità e specificità nella diagnosi.⁸²

5.1. Ruolo dei questionari nella diagnosi di DED

Poiché la sintomatologia assume, nella quasi totalità dei soggetti con DED, un ruolo ed un peso decisivi sia nella diagnosi, che nella qualità della vita, sono stati formulati nel tempo diversi questionari, sia a scopo diagnostico, che di stadiativo. Ognuno di questi contiene domande diverse ed assegna a queste un punteggio caratteristico. La somma dei punteggi delle diverse domande viene confrontata con dei *cut-off* che definiscono la diagnosi. Le domande possono essere di vario genere e possono basarsi su: precedenti diagnosi cliniche oculari o sistemiche, frequenza e/o intensità dei sintomi, l'impatto dei sintomi sulla vita quotidiana,

l'effetto di *triggers* ambientali, secchezza delle mucose, allergie ed uso di lenti a contatto o di determinati farmaci. Tra i questionari più utilizzati vi sono l'*Ocular Surface Disease Index* (OSDI), il McMonnies, il *Canadian Dry Eye Epidemiology Study* (CANDEES), l'*Impact of Dry Eye on Everiday Life* (IDEEL), il *Dry Eye Questionnaire* (DEQ) e il *Contact Lens DEQ* (CLDEQ). Molti altri questionari sono attualmente in uso e sono presenti nella letteratura.²

Ognuno di questi test presenta proprie sensibilità e specificità: conoscerle preventivamente ci permette di attuare una serie di accorgimenti ed integrazioni cliniche che conducono ad una diagnosi più corretta.

5.1.1. Sensibilità e specificità di McMonnies e OSDI

I valori di sensibilità e specificità riportati in letteratura per i due questionari (OSDI e McMonnies) sono vari e contrastanti, e differiscono a seconda del test clinico utilizzato per il confronto.^{2 12}

Per quanto riguarda il McMonnies, abbiamo riportato i risultati ottenuti da due studi multicentrici, i quali confrontano sensibilità e specificità con il sesso, l'età ed i valori di cut-off considerati. I due studi sono quello di Guo et al., pubblicato nel 2016 sul *Journal of Ophthalmology*, e quello di Tang et al. pubblicato nel 2016 su *Plos One*. I risultati sono riportati nelle tabelle sottostanti (tabelle II e III).

83 84

Tabella II. Sensibilità e specificità del questionario McMonnies in relazione all'età e al sesso, utilizzando un *cut-off* di 14.5.

Tratto da: Yuxin Guo et al. Diagnostic Performance of McMonnies Questionnaire as a Screening Survey for Dry Eye: A Multicenter Analysis. *Journal of Ophthalmology*, 2016; 1-6.

Gender/age	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Overall	69.5	64.3
Male		
Under 25 years	44.3	18.6
25-45 years	61.7	23.7
Over 45 years	71.4	47.4
Female		
Under 25 years	53.3	15.7
25-45 years	73.6	46.6
Over 45 years	88.2	69.7

Tabella III. Sensibilità e specificità del questionario McMonnies in relazione all'età e al sesso, utilizzando diversi valori di *cut-off* (MI).

Tratto da: Furong Tang, et al. Accuracy of McMonnies Questionnaire as a Screening Tool for Chinese Ophthalmic Outpatients. Plos One, 2016;4: 1-11.

	sensitivity			specificity		
	MI ² >6.5	MI>10.5	MI>14.5	MI>6.5	MI>10.5	MI>14.5
Gender						
male	0.959	0.869	0.717	0.260	0.600	0.890
female	0.984	0.926	0.806	0.183	0.491	0.821
Age						
<25	0.933	0.811	0.645	0.401	0.738	0.935
25–45	0.973	0.894	0.741	0.168	0.496	0.874
>45	0.990	0.946	0.847	0.108	0.416	0.725

Inoltre su entrambi gli studi sono stati proposti valori di *cut-off* diversi, in modo da valutare quale fosse in grado di descrivere più efficacemente la condizione di DED nel totale, o nei diversi gruppi. I valori ottenuti sono riportati nelle tabelle IV, V e VI.

Tablelle IV e V. Sensibilità e specificità associate a ciascun valore di *cut-off* nella popolazione totale.

A sinistra, tratto da: Yuxin Guo et al. Diagnostic Performance of McMonnies Questionnaire as a Screening Survey for Dry Eye: A Multicenter Analysis. Journal of Ophthalmology, 2016; 1-6;

a destra tratto da: Furong Tang, et al. Accuracy of McMonnies Questionnaire as a Screening Tool for Chinese Ophthalmic Outpatients. Plos One, 2016;4: 1-11.

Cut-off points	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR+	MI ¹	sensitivity	specificity
9.5	92.8	28.9	1.30	7.5	0.973	0.226
10.5	90.0	35.7	1.40	8.5	0.958	0.306
11.5	86.4	42.7	1.51	9.5	0.943	0.396
12.5	80.3	49.7	1.60	10.5	0.922	0.479
13.5	75.0	58.7	1.82	11.5	0.900	0.552
14.5	69.5	64.3	1.95	12.5	0.873	0.663
15.5	63.3	71.1	2.19	13.5	0.845	0.728
16.5	57.0	75.7	2.35	14.5	0.808	0.804
				15.5	0.766	0.860
				16.5	0.687	0.890
				17.5	0.591	0.919
				18.5	0.491	0.950
				19.5	0.406	0.969
				20.5	0.334	0.979
				21.5	0.266	0.987

Tabella VI. Sensibilità e specificità associate a specifici valori di *cut-off*, scelti indipendentemente per ciascun gruppo.

Tratta da: Yuxin Guo et al. Diagnostic Performance of McMonnies Questionnaire as a Screening Survey for Dry Eye: A Multicenter Analysis. Journal of Ophthalmology, 2016; 1-6..

Gender/age	Proposed cut-off points ^a	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Overall	12.5	80.3	49.7
Male			
Under 25 years	10.5	84.0	60.5
25-45 years	11.5	81.7	47.0
Over 45 years	12.5	80.7	40.5
Female			
Under 25 years	9.5	84.2	53.6
25-45 years	13.5	80.1	46.3
Over 45 years	16.5	81.2	43.8

Nello studio sopra citato di Tang e colleghi, si conclude che, nonostante il cut-off di 14.5 sia generalmente utilizzato come criterio diagnostico, si può ottenere un maggior numero di informazioni diagnostiche utilizzando il seguente criterio: normale (punteggio da 0 a 9), DED marginale (punteggio 10-20) o DED severo (punteggio maggiore di 20).⁸⁴

Per quanto riguarda l'OSDI, è stato preso in considerazione lo studio di Shiffman e colleghi, pubblicato nel 2000 e comprendente 139 pazienti.⁸⁵ I risultati, in termini di sensibilità e specificità, sono stati raccolti relativamente alle diagnosi differenziali tra normali e DED di qualsiasi tipo, e tra normali e DED severo (tabella VII).

Tabella VII. Sensibilità e specificità dell'OSDI. AUC= *Area Under Curve*, TH= soglia alla quale le combinate sensibilità e specificità sono al loro valore massimo.

Tratta da: Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol. 2000 May;118(5):615-21.

	Based on Physician Rating				Based on Composite Score			
	TH	Sensitivity	Specificity	AUC	TH	Sensitivity	Specificity	AUC
Normal vs all dry eye								
OSDI total score	15.0	0.60	0.83	0.73	6.0	0.80	0.79	0.83
Vision-related function	12.5	0.47	0.77	0.62	13.0	0.48	0.88	0.72
Ocular symptoms	33.3	0.39	0.93	0.70	17.0	0.64	0.83	0.78
Environmental triggers	12.5	0.71	0.76	0.76	13.0	0.72	0.91	0.84
Normal vs severe dry eye								
OSDI total score	17.0	0.92	0.83	0.91	15.0	0.87	0.96	0.96
Vision-related function	13.0	0.92	0.77	0.85	12.5	0.77	0.88	0.87
Ocular symptoms	17.0	0.92	0.67	0.88	16.7	0.87	0.83	0.91
Environmental triggers	17.0	0.92	0.79	0.89	16.7	0.87	0.91	0.94

La correlazione tra i due questionari è stata valutata da Simpson e colleghi in una pubblicazione del 2008. un ρ di Spearman uguale a 0.64 dà indicazione di una certa correlazione.⁸⁶

Nel report della TFOS, DEWS II, è stato definito il McMonnies come test di screening, mentre l'OSDI sembra assumere sia capacità di stadiazione, che si screening.

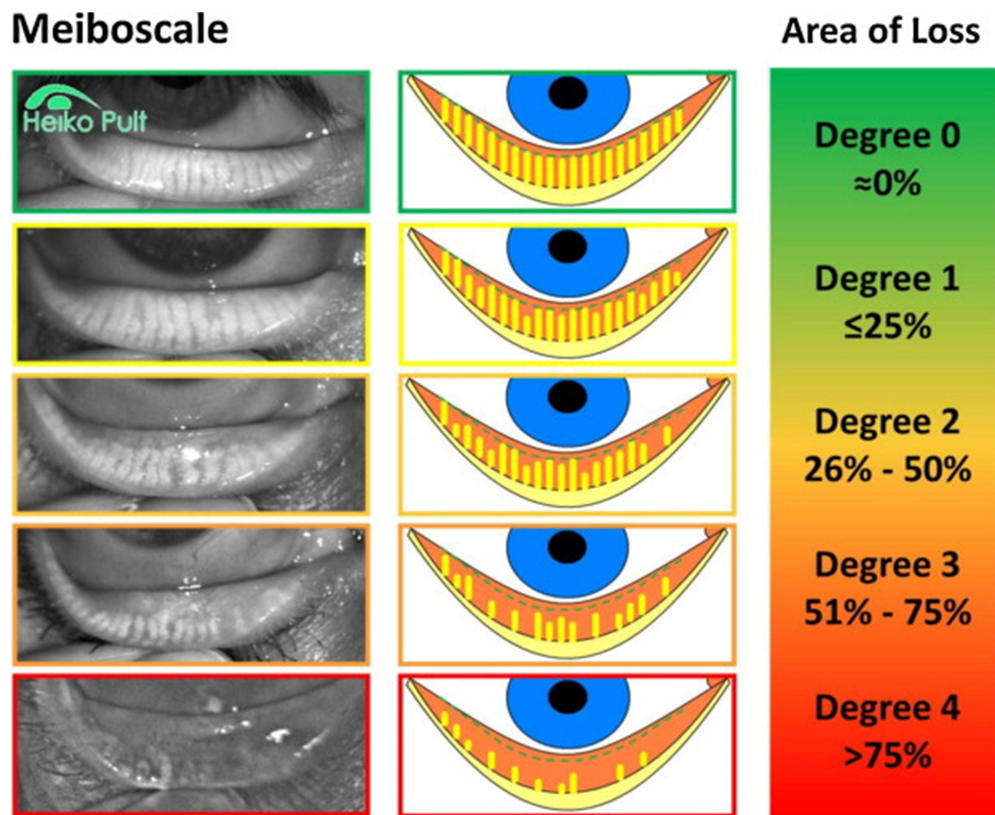
5.2. Meibomiografia *non-contact* ad IR

La meibomiografia permette l'osservazione di forma e struttura delle ghiandole di meibomio. Essa affianca una serie di altri test (quali l'interferometria, la dinamica lacrimale e la microscopia confocale in vivo) nella valutazione della funzionalità delle ghiandole sebacee e nel fornire una misura qualitativa, seppur indiretta, della struttura lacrimale. Tale tecnica, presa singolarmente, però non pare essere sufficiente per una diagnosi di MGD, ma deve essere interpretata congiuntamente ad altri parametri clinici. Attualmente un meibomiografo si compone di LED ad infrarosso (IR) contenuti in una telecamera ad IR che permette l'acquisizione di video e foto. Le immagini vengono poi rielaborate in modo da ottenere una descrizione quantitativa o confrontate con una scala. Attualmente non è stato definito alcun *gold standard* per la stadiazione. I metodi più moderni permettono il calcolo diretto dell'area ghiandolare, dello spessore e della tortuosità, ma è ancora molto diffuso, in quanto pratico ed affidabile, il confronto con le *grading scales*. In quest'ultimo caso si può fare riferimento al *dropout* (Pflugfelder et al.), all'area (Arita et al.) o alla lunghezza ghiandolare, alla dilatazione dei dotti o alla presenza di cisti e cicatrici.^{87 88 89 90 91}

Tra questi, Pflugfelder et al. hanno classificato il *dropout* ghiandolare attraverso una scala a 4 gradi.⁹² Arita et al. ha invece descritto i cambiamenti nelle ghiandole di Meibomio usando una scala a 4 gradi basata sull'area di atrofia ghiandolare.⁹³ McCann et al. hanno invece definito il *dropout* dal numero totale di ghiandole assenti.⁹⁴ La ripetibilità di questi metodi sembra essere stata valutata finora solo

da Nichols et al., i quali concludono che la scala *gestalt* è, seppur non di molto, migliore rispetto alla conta ghiandolare.⁹⁵

Pult e Riede-Pult hanno invece realizzato una *meiboscale* che si basa sulla percentuale di area ghiandolare atrofica. E' stata da loro valutata la ripetibilità della classificazione computerizzata rispetto alla *meiboscale* (a 4 o a 5 gradi) di loro realizzazione (figura 7). La ripetibilità inter- ed intra-osservatore è vista essere migliore per la valutazione computerizzata, seguita dalla *meiboscale* a 5 e infine a 4 gradi.^{96 97}



2012© Dr. Heiko Pult – Optometry & Vision Research, Germany www.heiko-pult.de

Figura 7. Meiboscale secondo Pult et al.

Tratta da: HeikoPult, BrittaRiede-Pult. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. Contact Lens and Anterior Eye. 2013; 36: 22-27.

SECONDA PARTE

SCOPO

Questa tesi nasce innanzitutto dall'esigenza dell'AUSL della Romagna di avere una panoramica della distribuzione del DED nel territorio. In particolare, abbiamo ritenuto importante soffermarci sull'incidenza della patologia nella popolazione totale, eventualmente relazionata ad altri parametri (ad esempio il sesso, l'ambiente e l'età), sulla percentuale di persone inconsapevoli del DED oppure sulle persone consapevoli, ma non ancora trattate. Desidero chiarire che tale lavoro non aspira ad assunzioni o conclusioni di valenza scientifica, quanto piuttosto a dare una panoramica quanto più realistica possibile della distribuzione del DED nella realtà emiliana.

Inoltre, durante lo svolgimento di tale indagine, ci è stato proposto da un'azienda di raccogliere una parte dei pazienti e di sottoporli ad una valutazione morfologica delle ghiandole di Meibomio mediante lo strumento di screening *Me Check*, di recente introduzione nel mercato. Tale valutazione è stata quindi associata a due tipi di questionari: l'OSDI-6 ed il McMonnies, in modo da valutare quale dei due fosse più adatto allo screening clinico.

MATERIALI E METODI

1. Popolazione

Hanno fatto parte dello studio tutti i pazienti afferenti all'Ausl della Romagna nella sede di Ravenna, agli ambulatori privati del dott. Avoni Luca presso le sedi di Ravenna e Imola, e allo studio optometrico "Studio Optica di Pietro Gheller". Non sono stati adottati criteri di esclusione che vadano oltre le facoltà psichiche, motorie e visive necessarie a compilare il questionario.

A tutti i pazienti che hanno espresso il loro consenso è stato consegnato il questionario. La sua compilazione è avvenuta durante l'attesa della visita oculistica. In una prima fase valutativa sono stati consegnati congiuntamente il questionario OSDI e il McMonnies. Lo scopo era quello di valutare quale dei due questionari, entrambi già validati scientificamente ed adatti ad un'autosomministrazione, fosse più agevole, più comprensibile e più adeguato ad una compilazione autonoma. Dopo aver concordato per l'uso del McMonnies, si è proceduto alla somministrazione utile allo studio. Tale questionario era preceduto da una serie di domande a scelta multipla preparate *ad hoc*.

Una parte dei pazienti, scelti in maniera casuale, sono stati ulteriormente sottoposti, in sede clinica, al questionario OSDI-6 e alla valutazione mediante il meibomiografo ad infrarossi (IR) *Me Check*. Anche in questo caso si è reso necessario un previo consenso verbale del paziente.

2. Strumentazione

2.1. Questionario McMonnies (*McMonnies Dry Eye History Questionnaire*)

Esso si compone di 14 domande a scelta multipla, in cui ogni risposta è associata ad un punteggio. Si parla di DED marginale o di DED "propriamente detto" se si ottengono rispettivamente punteggi maggiore o uguale a 10 e a 20. Esso include non solo domande relative alla sintomatologia, eventualmente associata a diversi *triggers* ambientali, ma contiene anche domande relative all'età, al sesso, ai farmaci utilizzati e alle diagnosi precedenti di DED, artrite o patologie della tiroide. Si sono riportate una sensibilità del 98% e una specificità del 97%.^{98 99 100}

NOTA DEWS I Può essere facilmente auto-somministrato ed è generalmente utilizzato per lo screening, data la scarsa capacità di stadiazione della patologia. Nel nostro studio è stato utilizzato il *cut-off* suggerito da Tang nel 2016, che sembra avere una certa capacità di stadiazione: punteggio fino a 9 = superficie oculare normale, 10-19= DED marginale e superiore a 20= DED severo).⁸⁴

2.2. Questionario OSDI (*Ocular Surface Disease Index*)©

E' un questionario comprendente 12 domande: 6 sulla funzione visiva, 3 sui sintomi oculari e 3 sui fattori ambientali predisponenti. Ad ogni domanda sono associate delle risposte a scelta multipla che indicano la frequenza con cui la condizione si manifesta: sempre, quasi sempre, metà del tempo, alcune volte e mai. Ad ognuna di queste è associato un punteggio. La tabella sottostante mostra la diagnosi relativa a ciascun intervallo di punteggi (tabella VIII).

Tabella VIII. Diagnosi relativa a ciascun punteggio nell'OSDI.

Punteggio	Definizione
0-12	superficie oculare normale
13-22	condizione lieve di occhio secco
23-32	condizione moderata di occhio secco
33-100	condizione severa di occhio secco

Tale questionario, da utilizzarsi nella modalità dell'auto-somministrazione, è visto utile non solo come test di screening, ma anche e soprattutto per la stadiazione del DED.

L'OSDI-6 è una formula ridotta del DED originale. Esso si compone di 6 domande ed è utilizzato per uno screening ed una stadiazione rapidi in sede clinica.

2.3. Meibomiografo *Me Check*

Lo strumento si compone di una telecamera ad infrarossi (IR) collegata ad un tablet *Lenovo* con sistema operativo *Windows 10 Home*. Le caratteristiche del dispositivo sono riassunte nella tabella sottostante (tabella IX).

Tabella IX. Caratteristiche del tablet *Lenovo*® utilizzato per lo studio.

Processor	Intel® Atom™ x5-Z8350 CPU @1.44GHz
Installed RAM	2.00 GB
System type	64-bit operating system, x64-based processor

Una struttura in metallo tiene uniti il *tablet* e la telecamera, e si aggancia alla lampada a fessura. L'eversione della palpebra inferiore, necessaria per la visualizzazione delle ghiandole di Meibomio, viene effettuata mediante una linguetta in plastica in dotazione con lo strumento (figura 8).



Figura 8. Foto dello strumento *Me Check* utilizzato nello studio.

Nel *tablet* è stata installata ed utilizzata l'applicazione *Me-Check* (versione 1.5). Essa contiene la scala *meiboscale* secondo Pult per il confronto dell'immagine acquisita.

L'applicazione sopracitata permette di svolgere in sequenza le seguenti operazioni:

1. visualizzazione dinamica della telecamera ad IR, con scatto di immagini in bianco-nero;
2. confronto grafico (non automatico) tra le foto scattate e le immagini della *meiboscale* relativa alla palpebra inferiore;
3. compilazione del questionario OSDI-6;

4. lettura dei risultati in termini di grado della scala di Pult (un grado per ogni occhio) e di severità (secondo quanto è emerso dall'OSDI-6) (figura 9).

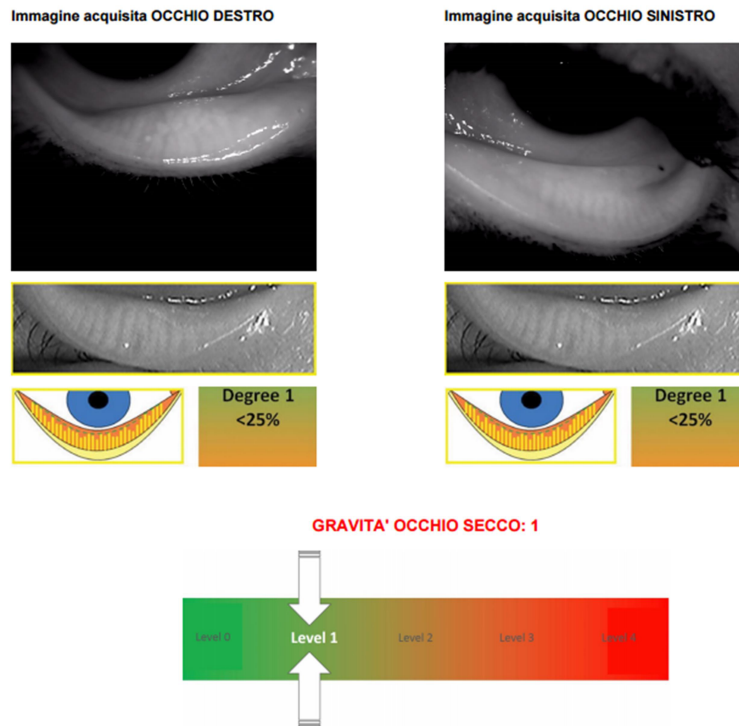


Figura9. Schermata per la lettura dei risultati nello strumento *Me Check* utilizzato nello studio.

ANALISI STATISTICA

La valutazione e la descrizione della distribuzione del DED nell'intera popolazione, in relazione ai diversi parametri, si è ottenuta mediante i consueti metodi dell'analisi descrittiva. Sono state calcolate la frequenza e la percentuale per ognuna delle variabili considerate.

Si è inoltre proceduto, in una sottopopolazione selezionata casualmente, con lo studio di una possibile correlazione fra i valori della *meiboscale* (valor medio tra l'occhio destro e il sinistro) ottenuti e la classe di DED secondo i due diversi questionari (McMonnies e OSDI). Vista l'esiguità del campione, non si è potuto procedere all'analisi di correlazione standard, ma si è deciso di operare graficamente e di definire solamente la media e la deviazione standard dei valori della *meiboscale* (*meiboscore*) associati ad ogni classe di DED. Solo per le classi relative all'OSDI si è proceduto con lo Z-test.

RISULTATI

Hanno fatto parte dello studio 134 soggetti (86 femmine, 48 maschi). 33 di questi, denominati per semplicità “gruppo Gl-Ch”, (22 femmine, 11 maschi) hanno dichiarato di essere in trattamento per glaucoma o infezione, o di essere stati sottoposti a chirurgia oculare nell’ultimo anno. I rimanenti sono detti “gruppo non Gl-Ch”.

La distribuzione delle femmine e dei maschi per fascia d’età è riportata nella tabella IX e nella figura 10.

Tabella IX. Distribuzione per età della popolazione in studio, suddivisa tra femmine e maschi.

DISTRIBUZIONE PER ETA'	FEMMINE	MASCHI	TOTALI
0-10	0	0	0
11-20	4	4	8
21-30	7	6	13
31-40	6	3	9
41-50	7	8	15
51-60	23	5	28
61-70	20	11	31
71-80	17	9	26
81-90	2	2	4
91-100	0	0	0

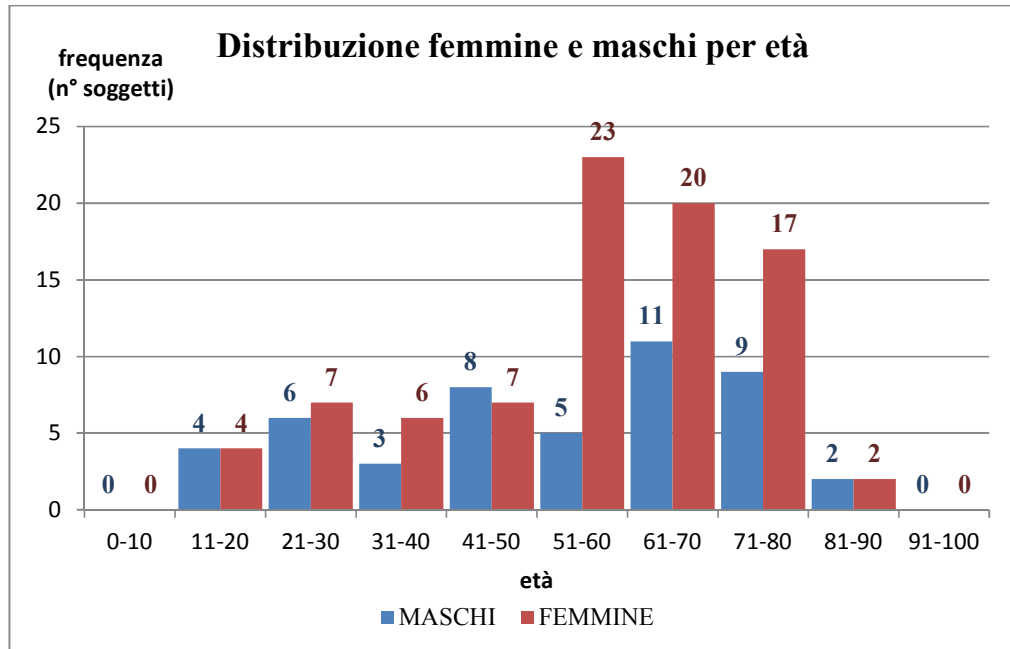


Figura 10. Istogramma della distribuzione di maschi e femmine nelle diverse fasce d'età.

Della totalità dei soggetti in studio, 77 hanno dichiarato di abitare in città, 48 in campagna e 9 al mare.

1. Valutazione dei questionari

Ad 88 soggetti sono stati consegnati entrambi i questionari, McMonnies ed OSDI. Si è ottenuto che rispettivamente il 7.32% e il 23.86% dei questionari sono risultati incompleti ed inutilizzabili.

2. Distribuzione del DED

DED nei due gruppi

Si è quindi proceduto nel calcolo della percentuale di DED nei due gruppi. Sono stati considerati affetti da DED coloro che hanno ottenuto un punteggio maggiore o uguale a 10 nel McMonnies o a 13 nell'OSDI. Il gruppo non CI-Ch ha dimostrato una prevalenza del 62.86% (66 su 105 soggetti), invece il gruppo CI-Ch ha ottenuto una prevalenza dell'82.76% (24 su 29 soggetti) (figura 11). Complessivamente, il 67.16% dei soggetti (90 su un totale di 134) presentano DED.

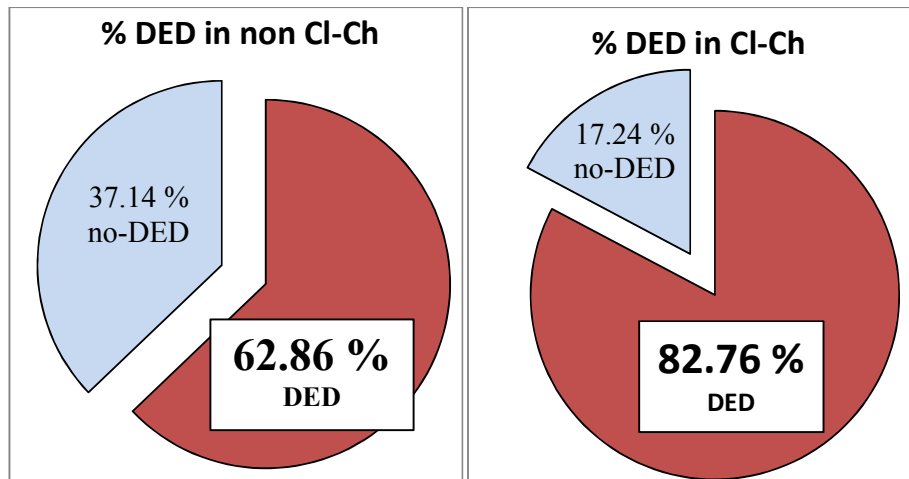


Figura 11. Prevalenza del DED nei due gruppi. (DED= *Dry Eye Disease* (occhio secco), CI-Ch= soggetti in trattamento per glaucoma o infezione, che sono stati sottoposti a chirurgia oculare nell'ultimo anno; non CI-Ch=soggetti non sottoposti ai trattamenti sopracitati).

DED e sesso

Definendo la condizione di DED con un punteggio ≥ 10 nel questionario *Mc Monnies*, si è ottenuta una prevalenza totale del 67.16%. La prevalenza relativa alle sole femmine è dell'82.6% (figura 12). Di questa, l'87.32% è composto da DED marginale, il 12.68% da DED vero e proprio. La prevalenza relativa ai soli maschi è del 39.6%, ed il 100.00% dei casi di DED è di tipo marginale.

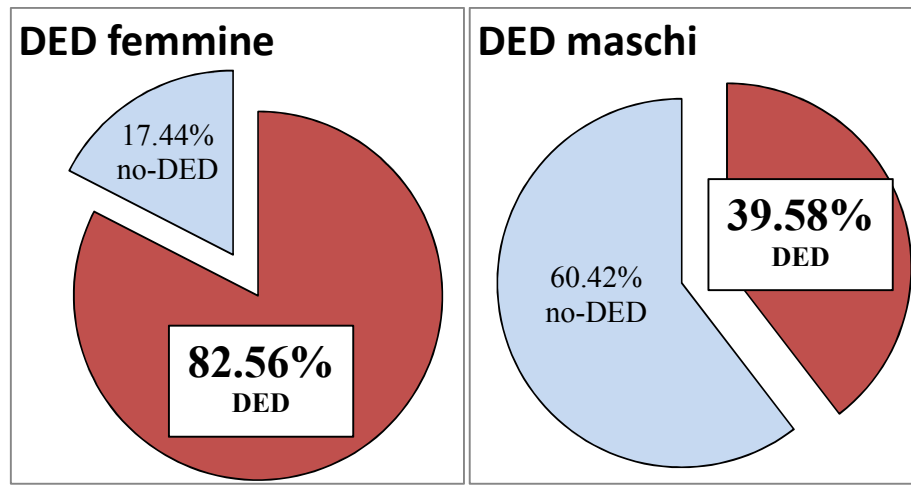


Figura 12. Grafici indicanti la percentuale di DED relativamente alle femmine e ai maschi. (DED= *Dry Eye Disease* (occhio secco), CI-Ch= soggetti in trattamento per glaucoma o infezione, che sono stati sottoposti a chirurgia oculare nell'ultimo anno; non CI-Ch=soggetti non sottoposti ai trattamenti sopracitati).

DED e contesto abitativo

Nel gruppo non GI-Ch sono state calcolate le percentuali di DED per i contesti abitativi di città, campagna e mare. I valori ottenuti sono rispettivamente 67.5%, 66.7% e 66.7% (tabella X).

Tabella X. Frequenza e percentuale dei casi di DED nei diversi contesti abitativi nel gruppo non GI-Ch (soggetti non in trattamento per glaucoma o infezione, che non sono stati sottoposti a chirurgia oculare nell'ultimo anno).

	CITTA'	CAMPAGNA	MARE
sogg. con DED	52	32	6
sogg. TOT	77	48	9
DED (%)	67,5	66,7	66,7

DED= Dry Eye Disease (occhio secco)

DED, età e sesso

A seguire, sono state raccolte negli stessi soggetti (gruppo non GI-Ch) le frequenze e le percentuali del DED per ogni fascia d'età. Ciò è stato fatto sul totale dei soggetti, sulle sole femmine e sui soli maschi. I risultati sono stati riassunti nelle tabelle (tabelle XI e XII) e nei grafici sottostanti (figure 13 e 14).

Tabelle XI e XII. Frequenze e percentuali del DED per ciascuna fascia d'età nel gruppo non GI-Ch (soggetti non in trattamento per glaucoma o infezione, che non sono stati sottoposti a chirurgia oculare nell'ultimo anno).

FEMMINE	freq. DED	% DED	MASCHI	freq. DED	% DED
0-10	0	0,00	0-10	0	0,00
11-20	0	0,00	11-20	0	0,00
21-30	4	80,00	21-30	0	0,00
31-40	5	83,33	31-40	1	33,33
41-50	4	57,14	41-50	3	50,00
51-60	17	94,44	51-60	1	20,00
61-70	16	88,89	61-70	3	42,86
71-80	7	100,00	71-80	2	33,33
81-90	2	100,00	81-90	1	100,00

DED= Dry Eye Disease (occhio secco)

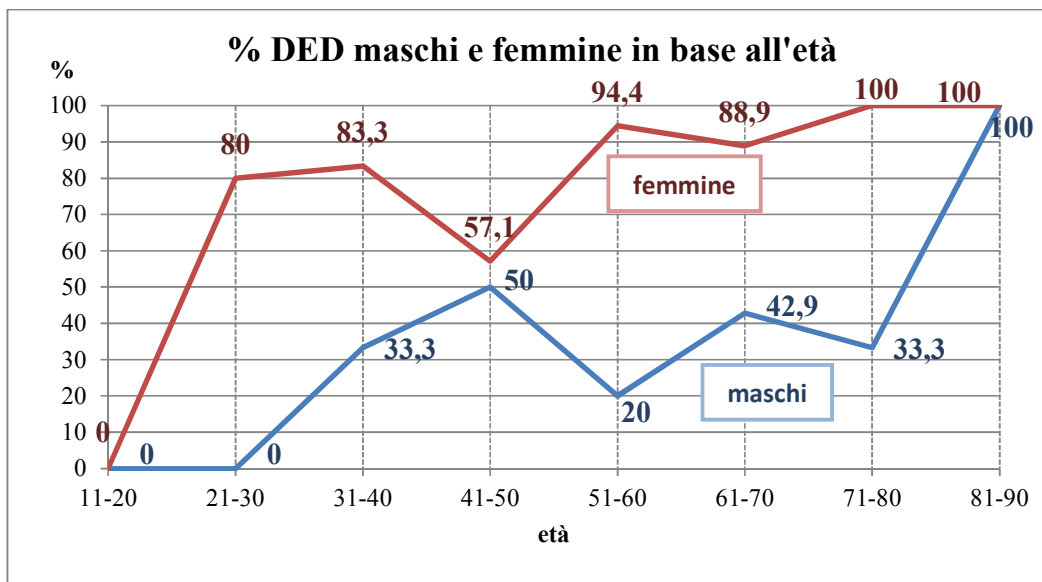


Figura 13. Percentuale di DED (*Dry Eye Disease*) (divisi tra maschi e femmine) nelle diverse fasce d'età, nel gruppo non Gl-Ch (soggetti non in trattamento per glaucoma o infezione, che non sono stati sottoposti a chirurgia oculare nell'ultimo anno).

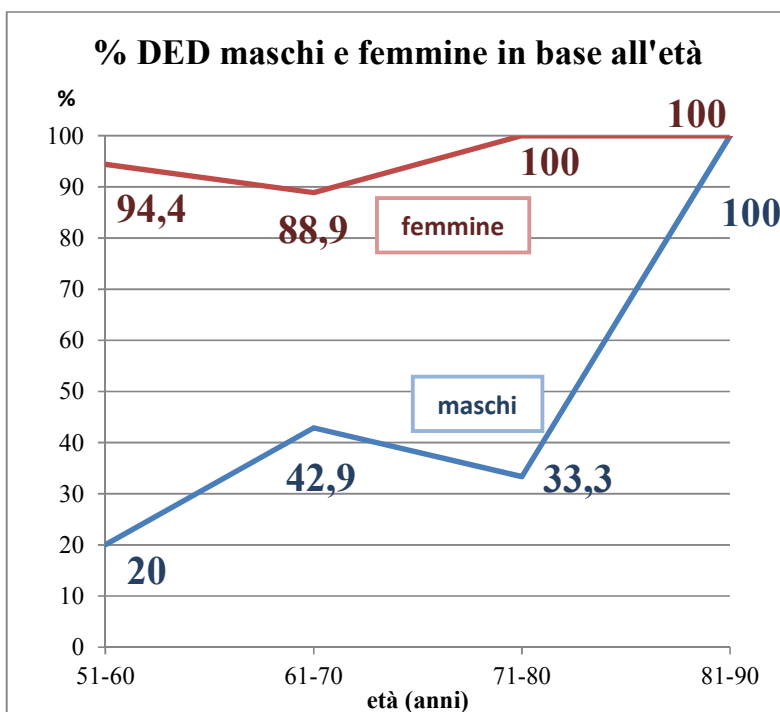


Figura 14. Dettaglio del grafico precedente, che rappresenta la percentuale dei DED (*Dry Eye Disease*) (divisi tra maschi e femmine) nelle fasce d'età con maggior numero di soggetti e quindi maggior significato statistico.

DED e motivo della visita

Dall'analisi dei dati è emerso che per 19 soggetti, sui 105 soggetti non GI-Ch (18.10%), la secchezza all'occhio rientrava nei motivi della visita (figura 15).

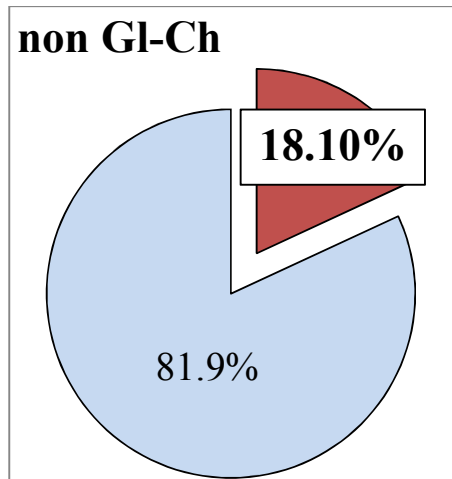


Figura 15. Percentuale di coloro per cui la secchezza rientrava nelle ragioni della visita, nel gruppo non GI-Ch (soggetti non in trattamento per glaucoma o infezione, che non sono stati sottoposti a chirurgia oculare nell'ultimo anno).

Consapevolezza del DED nel totale e nei due gruppi

Complessivamente, si ha che sui 90 soggetti affetti da DED, 53 (58.89%) dichiarano di essere consapevoli della patologia. In particolare, tra i 66 soggetti che compongono il gruppo non GI-Ch, 40 (60.61%) sono consapevoli del DED. Dei 24 facenti parte del gruppo GI-Ch, i consapevoli sono 13 (54.17%) (figura 16).

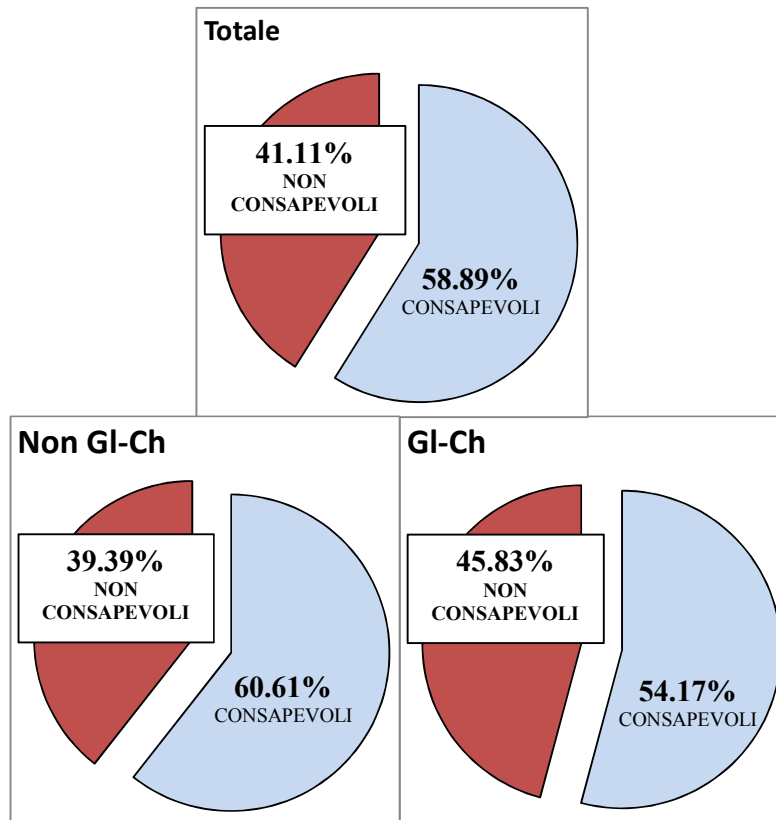


Figura 16. Percentuali di coloro che sono consapevoli del DED sul totale dei soggetti e sui due gruppi (Non GI-Ch e GI-Ch). (DED= *Dry Eye Disease* (occhio secco), GI-Ch= soggetti in trattamento per glaucoma o infezione, che sono stati sottoposti a chirurgia oculare nell'ultimo anno; non GI-Ch=soggetti non sottoposti ai trattamenti sopracitati).

Successivamente è stato preso in considerazione il solo gruppo non GI-Ch e sono state calcolate frequenza e percentuale di consapevoli e non per ognuna delle fasce d'età. I risultati sono riassunti e schematizzati nella tabella e nel grafico sottostanti (tabella XIII) (figura 17).

Tabella XIII. percentuali di coloro che sono o non sono consapevoli di essere affetti da DED

	21-40	41-60	>60
CONSAPEVOLI (%)	80,00	68,00	48,39
INCONSAPEVOLI (%)	20,00	32,00	51,61

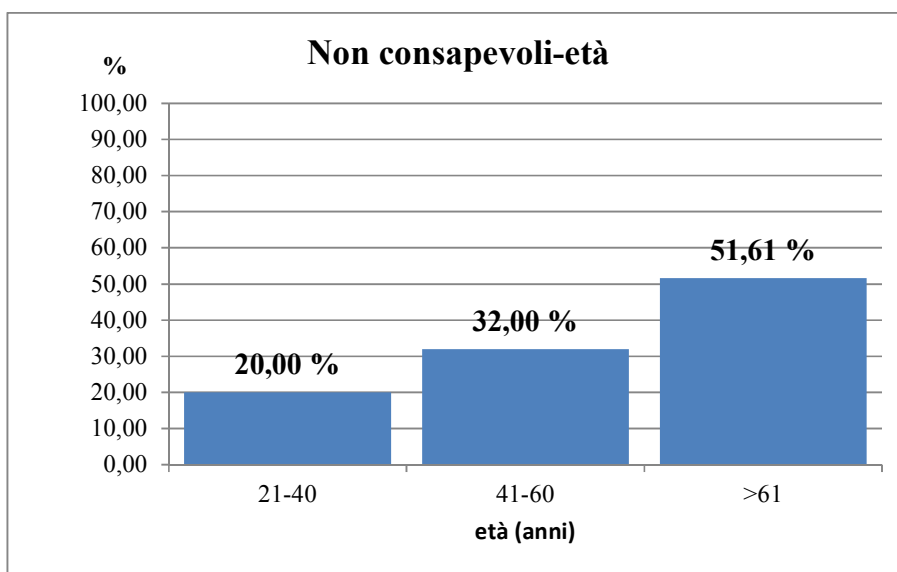


Figura 17. Istogramma raffigurante le percentuali dei non consapevoli per ciascuna fascia d'età.

E' stato inoltre constatato che 24 soggetti sui 40 totali consapevoli, vale a dire il 60%, non hanno mai riferito il loro disagio ad un medico specialista.

I metodi più usati per alleviare la secchezza e loro efficacia

Dal sondaggio è emerso che, nel gruppo non GI-Ch, il 41.30% (19 soggetti) dei soggetti consapevoli di avere secchezza oculare faceva uso di lacrime artificiali prescritte da uno specialista, il 34.78% (16 soggetti) utilizzava lacrime artificiali somministrate da sé o su consiglio del farmacista, mentre il 10.87% (5 soggetti) e il 13.04% (6 soggetti) rispettivamente adoperavano l'acqua del rubinetto o non mettevano niente. Solo un soggetto ha dichiarato di fare uso di impacchi caldumidi.

Nel gruppo GI-Ch, invece, 10 soggetti (76.92%) utilizzavano lacrime artificiali prescritte da uno specialista, 2 soggetti (15.38%) utilizzavano lacrime artificiali somministrate da sè o su consiglio del farmacista, mentre 1 persona faceva uso dell'acqua del rubinetto (figura 18).

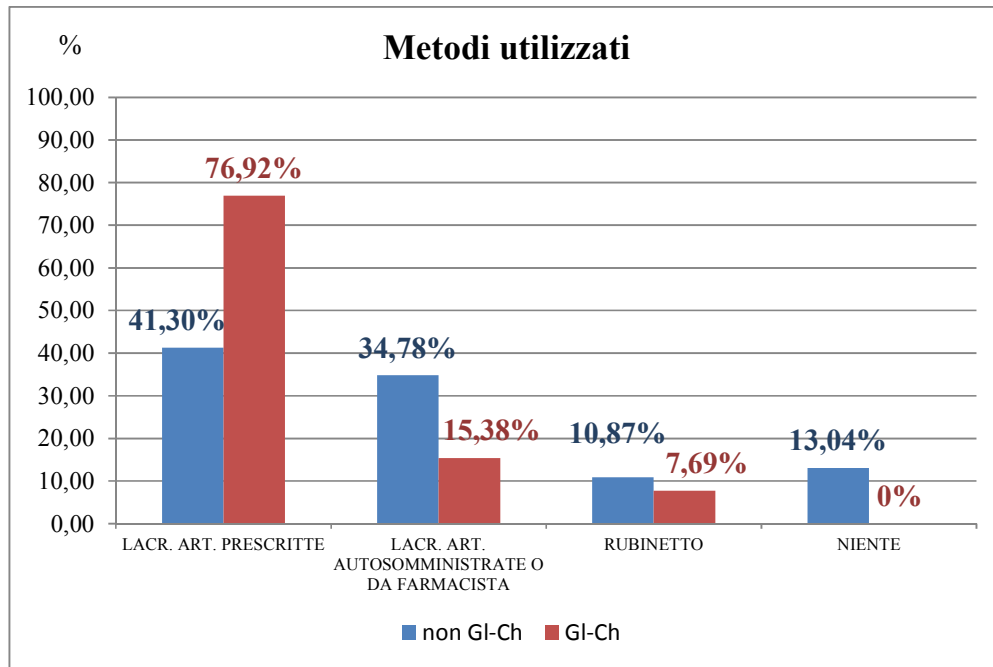


Figura 18. Percentuali relative ai diversi metodi utilizzati per alleviare il sintomo di secchezza nei gruppi non GI-Ch e GI-Ch. (DED= *Dry Eye Disease* (occhio secco), CI-Ch= soggetti in trattamento per glaucoma o infezione, che sono stati sottoposti a chirurgia oculare nell'ultimo anno; non CI-Ch=soggetti non sottoposti ai trattamenti sopracitati).

Prendendo in considerazione il solo gruppo non GI-Ch, abbiamo osservato che il 63.16% dei soggetti a cui sono state prescritte le lacrime artificiali da uno specialista ritiene di non aver bisogno di altro trattamento e di aver risolto il problema con l'istillazione delle lacrime al bisogno. Il 10.53% è attualmente in cura per trovare le lacrime artificiali più adeguate, mentre il 26.32% dichiara di non aver risolto il problema con tale trattamento ed averci rinunciato.

Il 100% di coloro che fanno uso di lacrime artificiali comprate autonomamente o su consiglio di un farmacista ritiene di aver risolto così la secchezza oculare.

Nessuno tra coloro che utilizzano l'acqua del rubinetto per alleviare la secchezza ritiene di aver risolto il problema (figura 19).

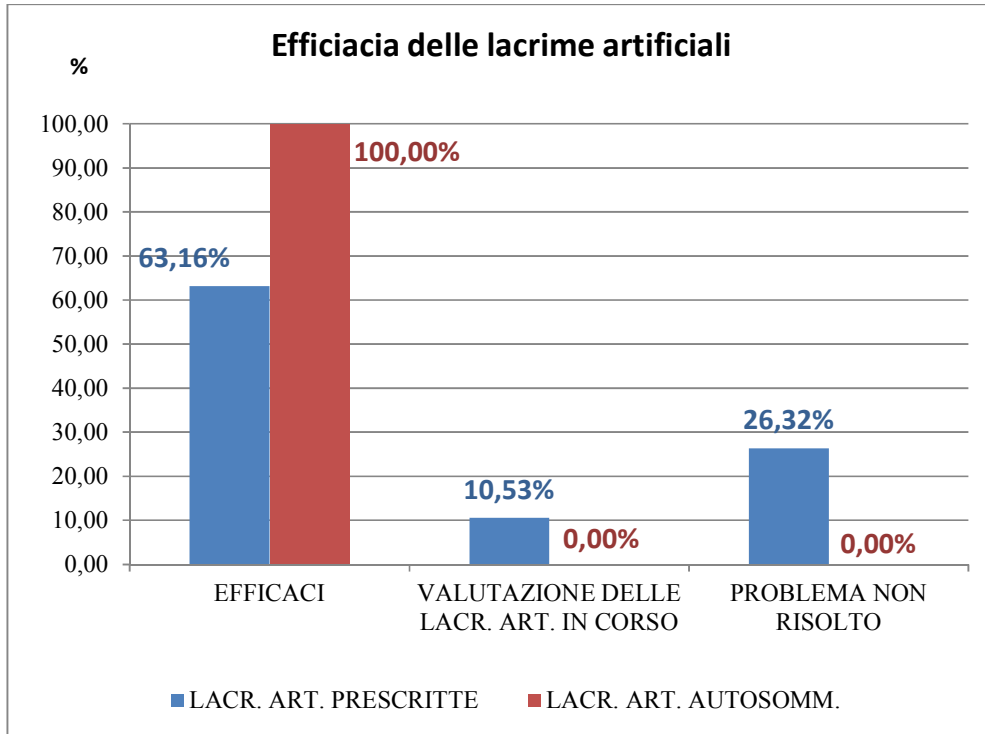


Figura 19. Percentuali relative all'efficacia lacrime artificiali, sia prescritte, che autosomministrate nel gruppo non GI-Ch (soggetti non in trattamento per glaucoma o infezione, che non sono stati sottoposti a chirurgia oculare nell'ultimo anno).

Per quanto riguarda le lacrime artificiali prescritte da uno specialista, per 15 soggetti (78.95%) è bastata un'unica prescrizione, per 3 soggetti (15.79%) ne sono state necessarie da 2 a 3, mentre per 1 sola persona più di 4.

Meibomiografia non-contact ad IR

42 soggetti (20 femmine e 12 maschi), tutti appartenenti al gruppo non GI-Ch, sono stati sottoposti a meibomiografia. Ciascun occhio è stato classificato secondo la scala di Pult. Nell'analisi statistica, a ciascun soggetto è stato associato un

punteggio (*meiboscore*) pari alla media dei due occhi. Il test è stato considerato positivo in quei soggetti che hanno ottenuto un punteggio uguale o superiore a 2. Complessivamente, il 50.00% dei soggetti (21 su 42) ha dimostrato positività al test, dimostrando però diversa prevalenza nei due sessi: 33.33% nei maschi e 56.67 nelle femmine. I risultati ottenuti, stratificati per sesso e fascia d'età, sono riportati nella tabella sottostante (tabella XIV) (figura 19). Le fasce d'età sono state individuate in modo da ottenere frequenze accettabili.

Tabella XIV. Medie dei punteggi *meiboscore* stratificati per età e sesso.

	FEMMINE	MASCHI
11-20	0,5	-
21-35	1,17	1
36-50	1,5	-
51-60	2,3	1,5
61-70	2,1	1,5

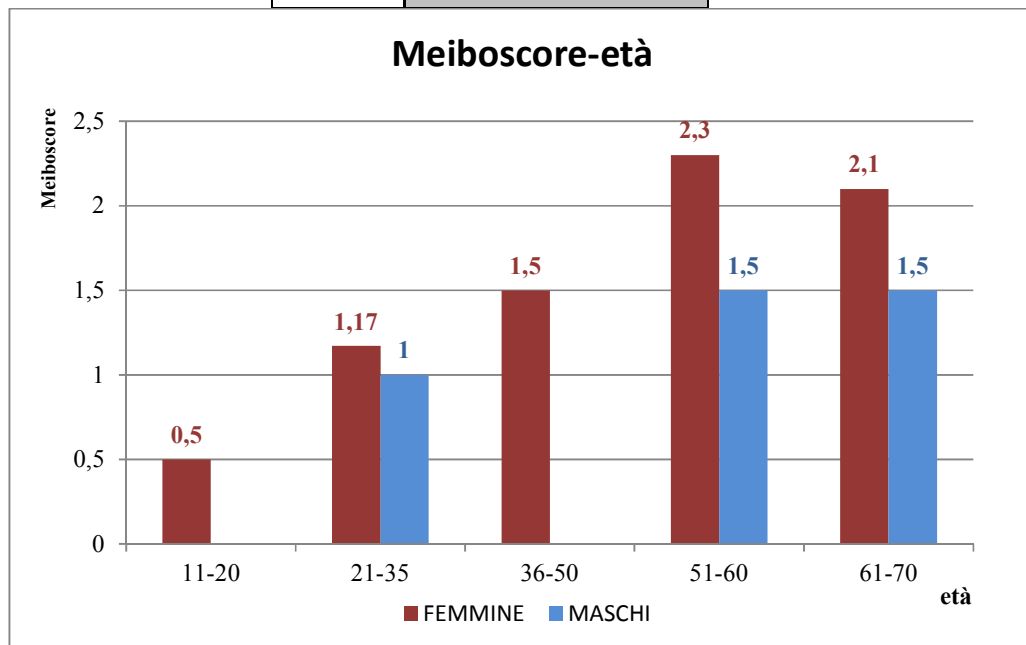


Figura 19. Rappresentazione grafica dei punteggi *meiboscore* stratificati per età e sesso.

Confronto McMonnies – meiboscore

Dei 28 soggetti che presentano un punteggio al McMonnies maggiore o uguale a 10, 21 (17 femmine e 4 maschi) hanno dimostrato positività alla meibomiografia (*meiboscore* maggiore o uguale a 2). Si sono ottenute pertanto prevalenze di 50.00%, 56.67% e 33.33% nella popolazione totale, femminile e maschile rispettivamente.

In seguito, per ciascuna classe di DED (normale, DED marginale, DED severo), ottenuta mediante il questionario McMonnies, sono state calcolate le frequenze relative ai diversi *meiboscore*, dati dalla media tra il punteggio dei due occhi. I risultati sono riportati nella tabella e nei grafici sottostanti (tabella XV) (figura 20).

Tabella XV. Frequenze relative a ciascun punteggio *meiboscale* per ognuna delle classi individuate dal questionario McMonnies (MQ).

PUNTEGGIO MEIBOSCALE	frequenza MQ=normale	frequenza MQ=marginale	frequenza MQ=severo
0	4	4	0
0,5	1	3	0
1	2	2	0
1,5	3	1	1
2	3	7	0
2,5	0	5	1
3	1	2	0
3,5	0	0	0
4	0	2	0

MQ= McMonnies Questionnaire

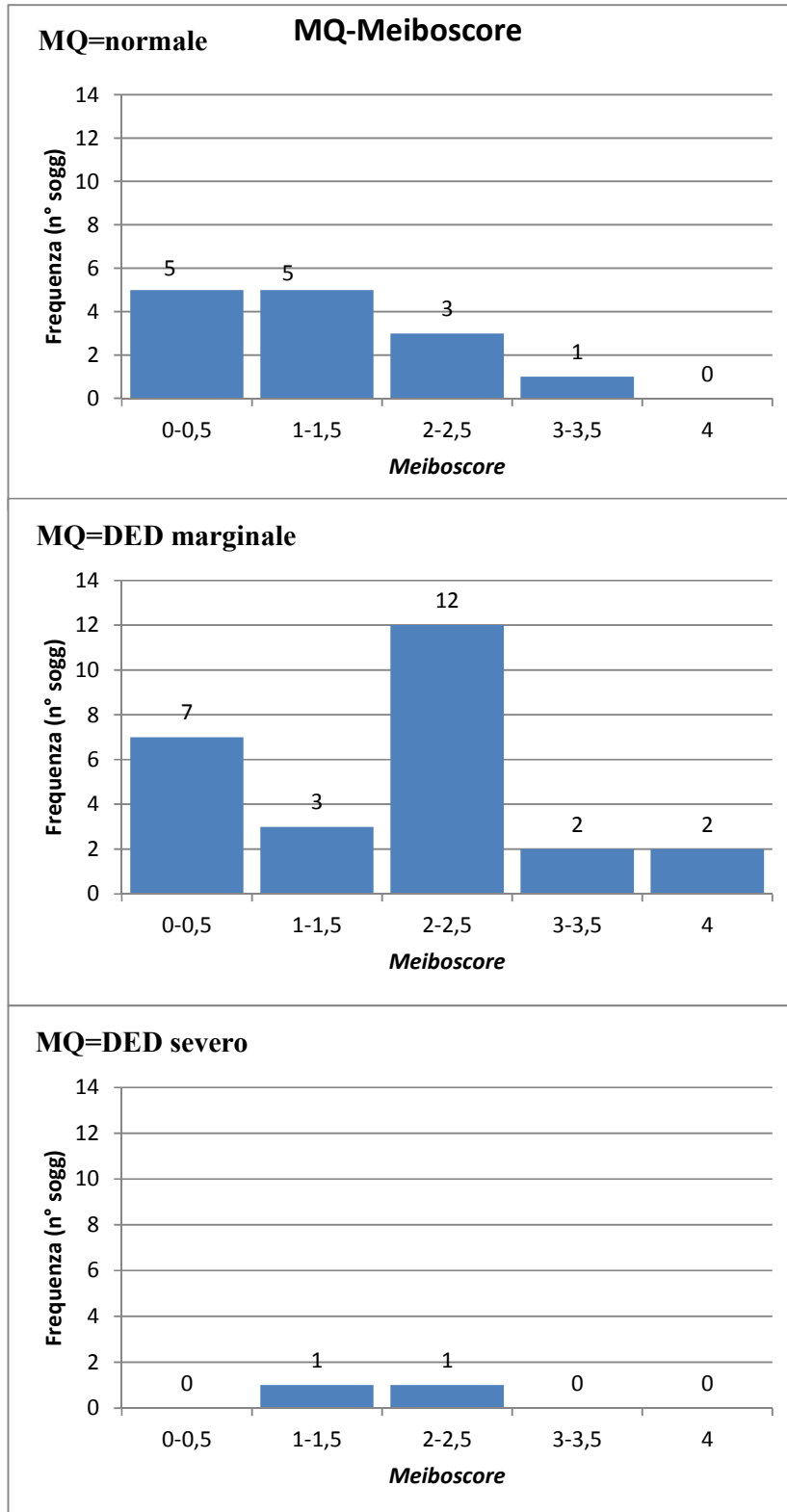


Figura 20. Istogrammi delle frequenze di ciascun *Meiboscore* per ognuna delle classi individuate dal questionario McMonnies (MQ).

A seguire, sono state calcolate media e deviazione standard della media (DS) dei *meiboscore* relativi a ciascuna delle classi di DED: normale (media 1.14 ± 0.31), DED marginale (media 1.75 ± 0.23) e DED severo (media 2.00 ± 0.5) (tabella XVI) (figura 21).

Tabella XVI. Media e deviazione standard (DS) dei *meiboscore* associati ad ognuna delle classi di DED.

	MEDIA	DS
NORMALE	1,14	0,31
DED MARGINALE	1,75	0,23
DED	2,00	0,50

DS= deviazione standard della media

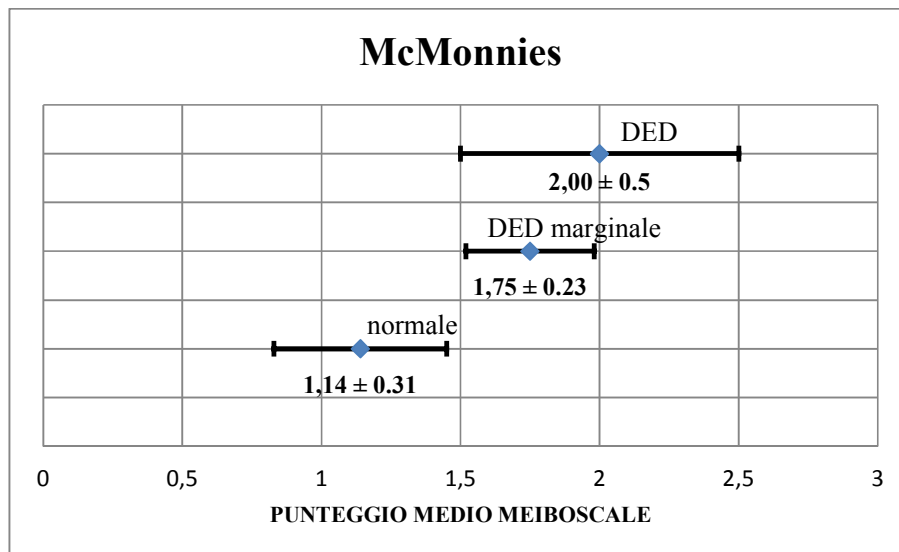


Figura 21. Rappresentazione grafica di media e deviazione standard dei *meiboscore* medi per ognuna delle tre classi McMonnies.

Confronto OSDI-6 – meiboscale

Dei 20 soggetti che hanno raggiunto almeno il livello 1 dell'OSDI, 15 (12 femmine e 3 maschi) hanno dimostrato positività alla meibomiografia (*meiboscore* maggiore o uguale a 2). Si è ottenuta una stessa prevalenza del 60.00% sia nella popolazione totale, che femminile e maschile.

Parimenti a quanto eseguito per il McMonnies, in ciascuno dei livelli individuati dall'OSDI (da 0 a 4) sono state calcolate le frequenze relative ai diversi punteggi *meiboscale*, dati dalla media tra il punteggio dei due occhi. A causa dell'esiguo numero di soggetti, abbiamo ritenuto opportuno riportare nella tabella sottostante solo i valori relativi a tre dei cinque livelli OSDI (tabella XVII) (figura 22).

Tabella XVII. Frequenze relative a ciascun punteggio *meiboscale* per ognuno dei livelli individuati dal questionario OSDI-6.

OSDI ©	frequenza OSDI=0	frequenza OSDI=1	frequenza OSDI=2
0	6	2	0
0,5	1	3	0
1	2	2	0
1,5	2	1	2
2	3	6	1
2,5	1	3	2
3	1	2	0
3,5	0	0	0
4	1	1	0

OSDI ©= Ocular Surface Disease Index©

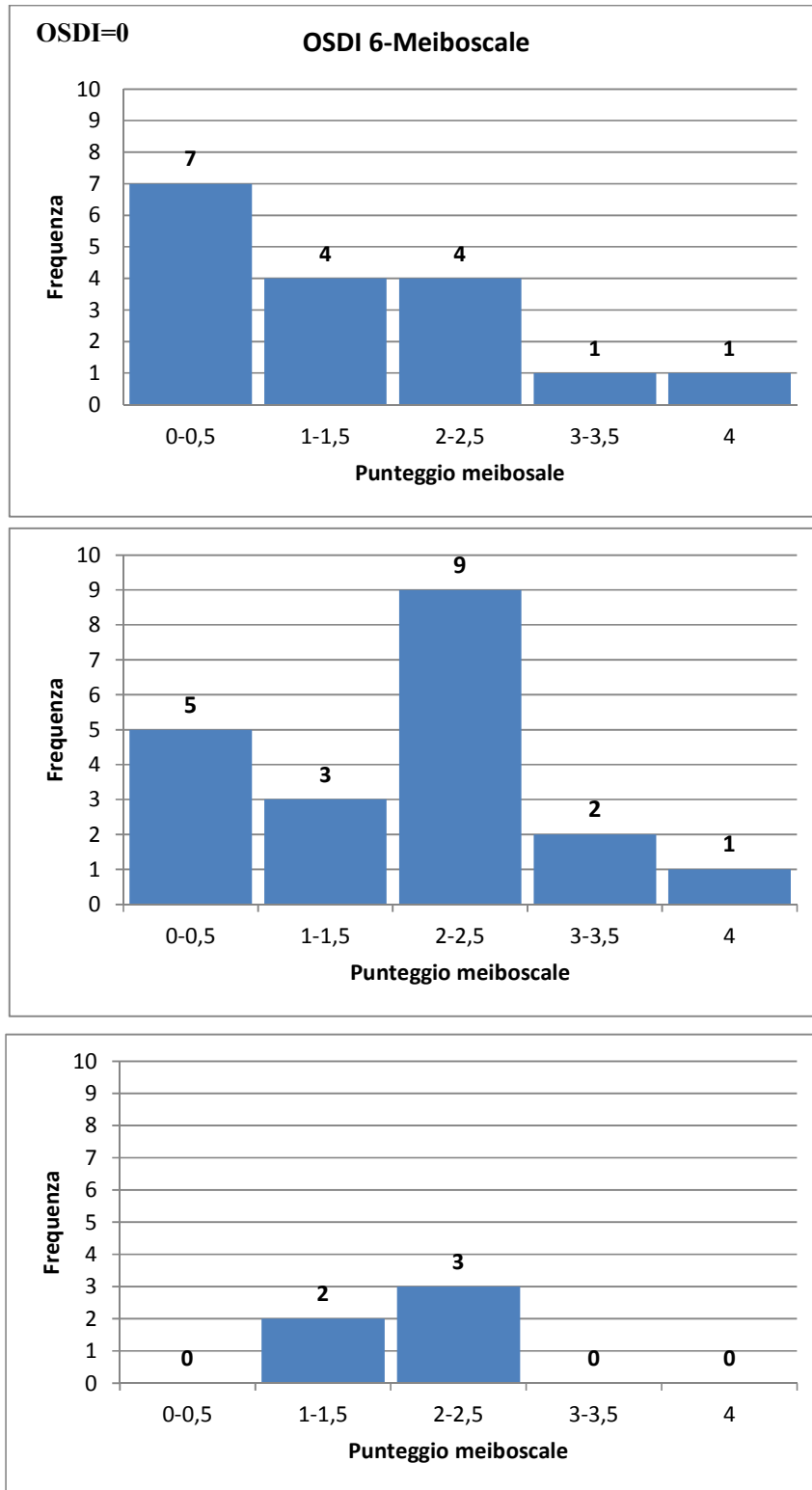


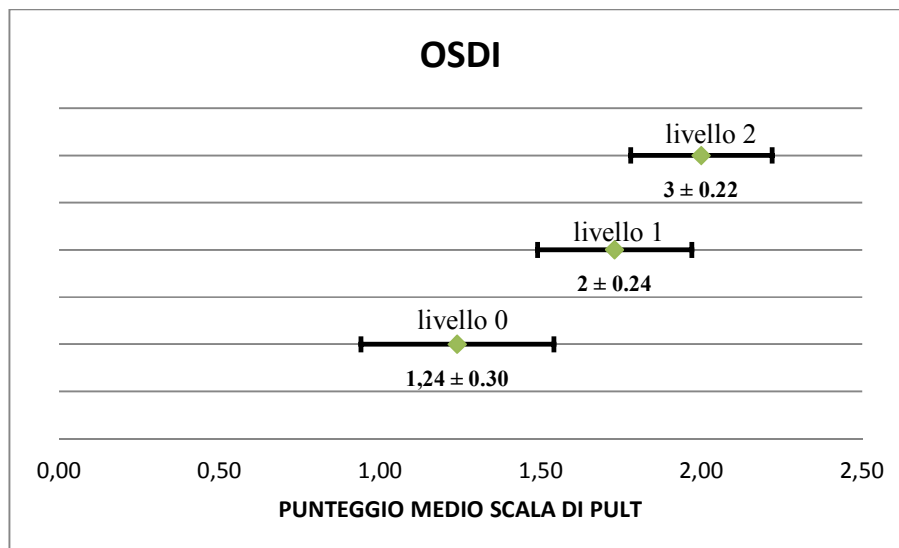
Figura 22. Istogrammi delle frequenze di ciascun punteggio meiboscale per ognuna delle classi individuate dal questionario OSDI-6= *Ocular Surface Disease Index*.

Anche in questo caso sono state calcolate media e deviazione standard della media (DS) dei *meiboscore* associati a ciascuna delle classi di DED: livello 0 (media 1.24 ± 0.30), livello 1 (media 1.73 ± 0.24) e livello 2 (media 2.00 ± 0.22) (tabella 18) (figura 23).

Tabella XVIII. Media e deviazione standard (DS) dei punteggi *meiboscore* per i livelli OSDI da 0 a 2.

	MEDIE	DS
livello 0	1,24	0,30
livello 1	1,73	0,24
livello 2	2,00	0,22

Figura 23. Rappresentazione grafica di media e deviazione standard dei *meiboscore* associati ai tre livelli OSDI.



Solo nel caso dell'OSDI, si è proceduto con un test di ipotesi, lo Z-test. Esso vuole assumere valenza puramente indicativa: l'esiguità dei pazienti e la mancanza di una vera distribuzione gaussiana non permettono di ottenere risultati statisticamente significativi. Nelle colonne della tabella sottostante sono indicati rispettivamente il valore di z (relativo al confronto tra due livelli OSDI), la probabilità che i valori medi dei due livelli differiscano significativamente tra loro e la probabilità che invece siano tra loro confrontabili (tabella IX).

Z-TEST	Z	Probabilità di differire (%)	Probabilità di non differire (%)
livelli 0-1	1,58	94,29	5,71%
livelli 1-2	0,45	67,36	32,64%
livelli 0-3	1,46	92,79	7,21%

Tabella IX. Schema dei valori ottenuti nello Z-test effettuato per i tre livelli OSDI.

Sensibilità e specificità di Mc Monnies e OSDI

Il calcolo della sensibilità e della specificità è stato eseguito per entrambi i questionari, considerando come “malati” tutti i soggetti con *meiboscore* maggiore o uguale a 2 (21 su 42 soggetti). La positività nel questionario Mc Monnies si ha con un punteggio maggiore o uguale a 10 (16 soggetti), mentre nel questionario OSDI è necessario raggiungere almeno il livello 1 (16 soggetti).

Il Mc Monnies ha raggiunto una sensibilità uguale al 76.19% ed una specificità del 47.62%. L'OSDI ha invece dimostrato sensibilità e specificità di 76.19% e 52.38% rispettivamente.

CONCLUSIONI

Per ottemperare allo scopo del nostro studio, per dare cioè una descrizione della distribuzione del DED nell'AUSL della Romagna, abbiamo scelto il metodo diagnostico del questionario auto-somministrato. Esso permette infatti non solo di ridurre al minimo il tempo impiegato dall'operatore per la diagnosi, incrementando così la dimensione del campione, ma anche di non dilazionare il lavoro del medico con ulteriori test clinici. Accanto a ciò, siamo consapevoli dei limiti e degli svantaggi che accompagnano una diagnosi esclusivamente sintomatica. E' evidente in letteratura quanto i questionari indaghino solamente alcuni aspetti del DED, quanto siano dipendenti dalla sensibilità corneale (notoriamente compromessa negli anziani e nei DED severi) e quanto la loro correlazione con i test clinici basati sui segni sia incerta.^{101 102} Come già riportato nello scopo, desidero chiarire che tale lavoro non aspira ad assunzioni o conclusioni di valenza scientifica, quanto piuttosto a dare una panoramica quanto più realistica possibile della distribuzione del DED nella realtà romagnola.

Dopo aver cominciato l'indagine epidemiologica con il questionario OSDI, il più utilizzato in letteratura, ci siamo resi conto di quanto fosse poco adatto alla descrizione del nostro campione, per lo meno nella forma dell'auto-somministrazione. La sua strutturazione a tabella portava molti ad incomprensioni ed errori nella compilazione, mentre la formulazione lessicale della parte riguardante le funzioni visive è stata per gran parte dei soggetti fonte di dubbi: non di rado si sono resi necessari consigli verbali. Abbiamo quindi proceduto a consegnare, ad un numero di 88 soggetti, anche il questionario McMonnies. Il *cut-off* utilizzato per quest'ultimo è stato quello suggerito da Tang nel 2016, che sembra avere una certa capacità stadiativa.¹⁰³ Il fatto che solo il 7.32% dei questionari McMonnies, contro il 23.86% dell'OSDI sia stato scartato perché incompleto, ci ha fatto optare per il McMonnies. In questa scelta siamo comunque consapevoli dell'efficacia del questionario OSDI, peraltro utilizzato nella gran parte degli studi epidemiologici del settore.¹³ In diversi studi è infatti dimostrata una maggiore consistenza interna di tale questionario ed una associazione più stretta, rispetto ad altri questionari, con i test clinici.^{104 105 106} Siamo però

altrettanto consapevoli delle critiche rivolte da alcuni membri della comunità scientifica al questionario OSDI: altri autori sottolineano infatti la necessità di rivedere le domande relative alla funzione visiva, che può facilmente confondersi con un difetto refrattivo od uno squilibrio binoculare.^{104 2} In letteratura i due questionari si sono dimostrati correlati (ρ di Spearman= 0.64).¹⁰⁷

Per quanto riguarda i dati epidemiologici da noi riscontrati, è opportuno sottolineare quanto la loro efficacia rappresentativa sia decisamente limitata dalla scarsa numerosità del campione in esame. Comunque, operando un confronto con la letteratura, in particolare con uno studio multicentrico basato sul questionario McMonnies, guidato da Guo Y. e colleghi, si riscontra una certa somiglianza relativamente alla percentuale totale di DED nel campione (58.8% contro un 67.16% del nostro studio). Se consideriamo però il sesso dei soggetti, le prevalenze maschile e femminile sono rispettivamente e significativamente minori e maggiori per ciascuna delle fasce d'età considerate (0-25; 26-45; +46).¹⁰⁸ Ciò è probabilmente dovuto, oltre alla scarsità dei soggetti, anche alla diversità del valore di *cut-off* considerato.

Non vi sono differenze relativamente alla prevalenza nei contesti abitativi di città, campagna o mare.

L'aumentata incidenza riscontrata in coloro che sono attualmente trattati per glaucoma o per infezione, o che sono stati sottoposti a chirurgia oculare nell'ultimo anno (gruppo Gl-Ch), è probabilmente dovuta alla relazione di associazione, riportata anche in letteratura, tra tali affezioni ed il DED.^{109 110 111} Inoltre, il fatto che la percentuale di coloro che sono consapevoli di essere affetti da secchezza oculare sia maggiore per il gruppo Gl-Ch, rispetto ai non Gl-Ch, potrebbe essere dovuto alla tendenza, da parte di quest'ultimi, a confondere e a giustificare la sintomatologia con la diagnosi effettuata in precedenza. In aggiunta, le cure e le attenzioni del soggetto sono rivolte primariamente alla patologia già diagnosticata, sottostimando eventualmente la condizione di secchezza. Altro risultato è che la consapevolezza del DED diminuisce con l'età. Ciò trova spiegazioni nella riduzione della sensibilità corneale età-correlata, ormai nota in letteratura, e nella probabile tendenza a sottostimare i sintomi di una patologia

che, seppur fastidiosa, è affiancata da patologie sistemiche legate anch'esse all'età, spesso più impattanti nella qualità della vita.^{13 112 113}

Il metodo più utilizzato per alleviare la secchezza rimane l'instillazione di lacrime artificiali al bisogno. Si è visto però che quasi la metà delle lacrime artificiali sono state comprate in maniera autonoma, senza alcuna prescrizione, o su consiglio di un farmacista. Fortunatamente la situazione è diversa nel gruppo Gl-Ch: probabilmente il fatto di essere già seguiti routinariamente da uno specialista e le aumentate cure ed attenzioni verso un organo probabilmente percepito come "fragile", predispongono tali soggetti ad un consulto medico. Il fatto poi che l'efficacia sembra essere maggiore nel caso delle lacrime artificiali non prescritte, rispetto a quelle prescritte da uno specialista, è da ritenersi privo di consistenza scientifica, in quanto sono troppi i *bias* in concorso. Innanzitutto le aspettative dei soggetti sono diverse e nettamente superiori quando il consulto è stato dato da un medico durante una visita economicamente onerosa. All'oculista inoltre convergono i casi che non si sono risolti con un acquisto autonomo. Detto questo, potrebbero essere oggetto di ulteriori studi l'effettiva capacità, da parte di uno specialista, di individuare il corretto sostituto lacrimale in base alla composizione della lacrima del singolo soggetto. L'uso dell'acqua del rubinetto è comunque ancora diffuso, sia nel sesso maschile, che femminile.

Anche nel caso dei dati ottenuti dalla meibomiografia *non-contact* ad IR è opportuno chiarire quanto l'esiguità del campione costituisca un limite decisivo. Inoltre non è nostra intenzione confondere l'alterazione strutturale delle ghiandole di Meibomio con la diagnosi, indubbiamente polifattoriale, di MGD.²¹ Poiché non è stato possibile trovare studi epidemiologici basati sulla sola meibomiografia, abbiamo ritenuto opportuno in alcuni casi confrontarci comunque con la più ampia diagnosi di MGD.

La prevalenza della MGD in letteratura non è chiara, probabilmente a causa dell'eterogeneità dei campioni e delle tecniche diagnostiche utilizzate, e varia dal 38% al 68%.¹³ Il risultato ottenuto nel nostro lavoro, nonostante si riferisca alla positività di un solo test, si colloca nel mezzo di tale *range*. La maggiore prevalenza nel sesso femminile da noi trovata non si allinea con quanto citato in

letteratura, in cui sembra prevalere il sesso maschile. I risultati sono però attualmente ancora discordanti.^{114 115 116 117 118 119 120} Se consideriamo la prevalenza della MGD nei soggetti affetti da DED riportata in letteratura ed effettuiamo un confronto con quanto qui ottenuto, possiamo affermare che nel nostro caso la combinazione del meibomiografo con l'OSDI-6 si sia dimostrata la più efficace.

Oltre a ciò, abbiamo osservato un aumento dei valori medi *meiboscore* parallelamente all'età. Ciò è osservabile più nel campione femminile, che maschile. Tale risultato è contrario a quanto afferma una parte della letteratura scientifica, probabilmente a causa del numero esiguo di maschi nel nostro studio.¹³ Comunque, la tendenza alle modificazioni strutturali età-correlate delle ghiandole di Meibomio, in termini di *dropout* e accorciamento, è stata già descritta in letteratura, seppur adottando tecniche diverse.^{121 122}

Sempre a causa della scarsa numerosità del campione, non è stato possibile eseguire un'analisi di correlazione standard tra i livelli di gravità di McMonnies od OSDI e i valori della *meiboscale*. La valutazione grafica ci ha permesso però di descrivere una chiara indicazione di correlazione, sia nel caso del McMonnies, che dell'OSDI. In particolare, il McMonnies ha dimostrato una marcata correlazione nel passaggio dal livello "normale" al "DED marginale". Nonostante i soggetti affetti da DED severo fossero troppo pochi per trarre conclusioni definitive, si può attualmente osservare quanto tale test abbia principalmente valenza diagnostica, invece che stadiativa. Ciò andrebbe a supportare la già vasta letteratura al riguardo.^{2 123} Conclusioni diverse possiamo trarre dallo studio del grafico individuato dall'OSDI-6, almeno per quanto riguarda i primi tre livelli. Si è visto infatti che l'aumento del livello OSDI-6 corrisponde a punteggi *meiboscore* medi sempre più elevati. Tale risultato concorda con quanto osservato da Pult nel 2011.¹²⁴

Quanto appena detto è testimoniato anche dallo Z-test effettuato tra le medie dei diversi livelli, un test che però nel nostro caso assume valenza puramente indicativa.

In conclusione, ritengo che la scelta dell'azienda di inserire nel software del meibomiografo *Me-Check* il questionario OSDI-6, invece del McMonnies, sia

utile ed efficace. Questo sia per la correlazione e la sensibilità dimostrate, che per una maggior rapidità d'esecuzione. La scelta di utilizzare tale strumento come metodo di screening dell'occhio secco necessita di una considerazione più complessa. Innanzitutto si è osservato che negli ultimi anni la letteratura sulla MGD si è moltiplicata ed è sempre più chiaro come tale disfunzione spieghi, o almeno si associ, ad una buona percentuale dei DED: soggetti con occhio secco mostrano segni di MGD con percentuali che raggiungono l'86%.¹²⁵ Attualmente non vi è letteratura che descriva la sensibilità e la specificità della combinazione di questi soli due test (OSDI-6 e meibomiografia). In uno studio di Arita e colleghi, in cui questi due test sono stati affiancati dalla valutazione dei margini palpebrali, sono riportate (per un valore *cut-off* di meiboscale =2) sensibilità e specificità pari all'84.9% e 96.7% nella diagnosi differenziale tra occhio secco da insufficienza dell'acquoso (EDDE) e MGD.^{2 126} L'autore sostiene però l'inefficacia di tali test nello stabilire una diagnosi differenziale tra i soggetti sani e coloro che sono affetti da MGD o ADDE. Se questi dati risultano confermati da ulteriori studi, possiamo affermare che la combinazione dell'efficacia diagnostica del test OSDI (sensibilità 80.0%), correlata all'importanza di una valutazione dello stato di salute delle ghiandole di Meibomio, possa incrementare la qualità di una valutazione clinica.¹⁰⁷ Questo è ancor più vero se a questi due test associamo la stadiazione dell'anomalia dei margini palpebrali, come suggerito da Arita e colleghi.¹²⁸ D'altra parte dobbiamo essere altrettanto consapevoli quanto la valenza diagnostica di tale strumento non sta tanto nella diagnosi differenziale tra occhio secco e non, ma nella diagnosi differenziale tra due manifestazioni diverse del DED. Gli studi sono ancora insufficienti per poter applicare tale risultato clinicamente. Ulteriori studi sono pertanto necessari ed auspicabili.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Structure-function relationship of tear film lipid layer: A contemporary perspective. *Exp Eye Res.* 2017; 163:17-28.
- ² 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, Jennifer P. Craig. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The Ocular Surface*, 2017; 15: 539-574
- ³ Lyndon Jones, Laura E. Downie, Donald Korb, Jose M. Benitez-del-Castillo, Reza Dana, Sophie X. Deng, MD, Pham N. Dong, Gerd Geerling, Richard Yudi Hida, Yang Liu, Kyoung Yul Seo, Joseph Tauber, Tais H. Wakamatsu, Jianjiang Xu, James S. Wolffsohn, FCOptom, Jennifer P. Craig. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The Ocular Surface*, 2017; 15: 575-628.
- ⁴ 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; 15: 276-283
- ⁵ Lu P, Chen X, Liu X, Yu L, Kang Y, Xie Q, et al. Dry eye syndrome in elderly Tibetans at high altitude: a population-based study in China. *Cornea*, 2008;27(5):545-51.
- ⁶ Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009; 23(3): 688-93.
- ⁷ Tian YJ, Liu Y, Zou HD, Jiang YJ, Liang XQ, Sheng MJ, et al. Epidemiologic study of dry eye in populations equal or over 20 years old in Jiangning District of Shanghai. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2009; 45: 486-91.
- ⁸ Guo B, Lu P, Chen X, Zhang W, Chen R. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010; 17(4): 234-41.
- ⁹ Han SB, Hyon JY, Woo SJ, Lee JJ, Kim TH, Kim KW. Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Arch Ophthalmol*, 2011; 129(5): 633-638.
- ¹⁰ Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol*, 2014; 98(12): 1712-1717.
- ¹¹ Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clin Exp Optomet*, 2015; 98(1): 45-53.
- ¹² G.Fuentes-PáezaJ.M.HerrerassY.CorderobA.AlmarazbM.J.GonzálezbM.Calongeb. Lack of concordance between dry eye syndrome questionnaires and diagnostic tests. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011;86(1):3-7.
- ¹³ Fiona Stapleton, Monica Alves, Vatinee Y. Bunya, Isabelle Jalbert, Kaevalin Lekhanont, Florence Malet, Kyung-Sun Na, Debra Schaumberg, Miki Uchino, Jelle Vehof, Eloy Viso, Susan Vitale, Lyndon Jones. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*, 2017; 15: 334-365.
- ¹⁴ Lu P, Chen X, Liu X, Yu L, Kang Y, Xie Q, et al. Dry eye syndrome in elderly Tibetans at high altitude: a population-based study in China. *Cornea*, 2008; 27(5):545-551.
- ¹⁵ Guo B, Lu P, Chen X, Zhang W, Chen R. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol*, 2010; 17(4):234-241.
- ¹⁶ Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci*, 2006; 83(11): 797-802.
- ¹⁷ Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol*, 2009; 16(1):15-21.
- ¹⁸ Savini G, Prabhawasat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol*, 2008;2(1): 31-55.
- ¹⁹ Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea*, 2006; 25(10): 1162-1167.
- ²⁰ Viso E, Gude F, Rodríguez-Ares MT. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a population-based study in Spain. *Cornea*, 2011; 30(1):1-6.
- ²¹ Anthony J. Bron, Cintia S. de Paiva, Sunil K. Chauhan, Stefano Bonini, Eric E. Gabison, Sandeep Jain, Erich Knop, Maria Markoulli, Yoko Ogawa, Victor Perez, Yuichi Uchino, Norihiko Yokoi, Driss Zoukhri, David A. Sullivan. TFOS DEWS II pathophysiology report. *The Ocular Surface*, 2017; 15: 438-510.

- ²² Tong L, Tongg L, Saw SM, Lamoureux EL, Wang JJ, Rosman M, et al. A questionnaire-based assessment of symptoms associated with tear film dysfunction and lid margin disease in an Asian population. *Ophthalmic Epidemiol*, 2009; 16(1):31-37.
- ²³ Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, Snedecor SJ. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin Ophthalmol*, 2015; 9:1719-1730.
- ²⁴ Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubi-na B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53(6):2601-2606.
- ²⁵ Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009; 23(3): 688-693.
- ²⁶ Tian YJ, Liu Y, Zou HD, Jiang YJ, Liang XQ, Sheng MJ, et al. Epidemiologic study of dry eye in populations equal or over 20 years old in Jiangning District of Shanghai. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2009; 45:486-491.
- ²⁷ Han SB, Hyon JY, Woo SJ, Lee JJ, Kim TH, Kim KW. Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Arch Ophthalmol*, 2011; 129(5): 633-638.
- ²⁸ Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol*, 2009; 16(1): 15-21.
- ²⁹ Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci*, 2006;83(11): 797-802.
- ³⁰ Siak JJ, Tong L, Wong WL, Cajucom-Uy H, Rosman M, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction: the Singapore Malay eye study. *Cornea*, 2012; 31(11): 1223-1128.
- ³¹ Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. 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(2):75-92.
- ³² Kojima T, Wakamatsu TH, Dogru M, Ogawa Y, Igarashi A, Ibrahim OM, et al. Age-related dysfunction of the lacrimal gland and oxidative stress: evidence from the Cu,Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. *Am J Pathol*, 2012; 180:1879-1896.
- ³³ Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58:15-25.
- ³⁴ Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Incidence and Mortality of Physician-Diagnosed Primary Sjogren Syndrome: Time Trends Over a 40- Year Period in a Population-Based US Cohort. *Mayo Clin Proc* 92, 2017; 734-743.
- ³⁵ Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjogren's Syndrome in a Population-Based Cohort in the United States. *Arthritis Care Res Hob*, 2016 [Epub ahead of print].
- ³⁶ Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones report. *Ocul Surf*, 2017;15: 284-333.
- ³⁷ Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjogren's syndrome. *Nat Genet*, 2013;45:1284-1292.
- ³⁸ Carragher DM, Rangel-Moreno J, Randall TD. Ectopic lymphoid tissues and local immunity. *Semin Immunol*, 2008; 20:26-42.
- ³⁹ Rocha EM, Alves M, Rios JD, Dartt DA. The Aging Lacrimal Gland: Changes in Structure and Function. *Ocul Surf*, 2008; (6):162-174.
- ⁴⁰ Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev*, 1983; (5): 124-156.
- ⁴¹ Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol*, 2001; 132:1-7.
- ⁴² Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*, 2003; 76: 521-542.
- ⁴³ Nettune GR, Pflugfelder SC. Post-LASIK tear dysfunction and dysesthesia. *Ocul Surf*, 2010; 8:135-145.
- ⁴⁴ 915] Blanco-Mezquita T, Martinez-Garcia C, Proenca R, Zieske JD, Bonini S, Lambiase A, et al. Nerve growth factor promotes corneal epithelial migration by enhancing expression of matrix metalloproteinase-9. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2013; 54:3880-3890.

-
- ⁴⁵ Ichimura S, Yoshida K, Sutiono AB, Horiguchi T, Sasaki H, Kawase T. Greater petrosal nerve schwannomas-analysis of four cases and review of the literature. *Neurosurg Rev*, 2010; 33:477-482.
- ⁴⁶ Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systemic medications and dry eye. *Ocul Surf* 2011; 9:212-226.
- ⁴⁷ Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol*, 2012;2012: 285851.
- ⁴⁸ Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988; 51:767-772.
- ⁴⁹ Tsubota K, Fujihara T, Kaido M, Mori A, Mimura M, Kato M. Dry eye and Meige's syndrome. *Br J Ophthalmol*, 1997;81:439-442.
- ⁵⁰ Lv S, Cheng J, Sun A, Li J, Wang W, Guan G, et al. Mesenchymal stem cells transplantation ameliorates glomerular injury in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via inhibiting oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014; 104:143-154.
- ⁵¹ Kozobolis VP, Christodoulakis EV, Naoumidi II, Siganos CS, Detorakis ET, Pallikaris LG. Study of conjunctival goblet cell morphology and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004; 242:478-483.
- ⁵² Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Structure-function relationship of tear film lipid layer: A contemporary perspective. *Exp Eye Res*. 2017; 163:17-28.
- ⁵³ 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;52:1938-1978.
- ⁵⁴ Blackie CA, Korb DR, Knop E, Bedi R, Knop N, Holland EJ. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2010; 29:1333-1345.
- ⁵⁵ Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf*, 2003; 1:107-126.
- ⁵⁶ Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 1981; 20:537-547.
- ⁵⁷ 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; 52: 1938-1978.
- ⁵⁸ Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. I. Keratin protein expression in normal human and rabbit meibomian glands. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 1989; 30: 927-935.
- ⁵⁹ Ong BL, Hodson SA, Wigham T, Miller F, Larke JR. Evidence for keratin proteins in normal and abnormal human meibomian fluids. *Curr Eye Res*, 1991; 10: 1113-1119.
- ⁶⁰ Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, et al. Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52:3805-3817.
- ⁶¹ Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol*, 1982; 94:383-387.
- ⁶² Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008; 115: 911-915.
- ⁶³ Lemp MA, Nichols KK. Blepharitis in the United States 2009: A Survey-based Perspective on Prevalence and Treatment. *Ocul Surf*, 2009; 7: S1-14.
- ⁶⁴ McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology*, 1982; 89: 1173-1180.
- ⁶⁵ McCulley JP, Shine WE. Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv Exp Med Biol*, 1998; 438: 319-326.
- ⁶⁶ Bron AJ, Mengher LS. Congenital deficiency of meibomian glands. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 312-314.
- ⁶⁷ Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1983;61:108-116.
- ⁶⁸ Rees TD, Jelks GW. Blepharoplasty and the dry eye syndrome: guidelines for surgery? *Plast Reconstr Surg*, 1981; 68:249-252.
- ⁶⁹ Bron AJ, Yokoi N, Gaffney EA, Tiffany JM. A solute gradient in the tear meniscus. II. Implications for lid margin disease, including meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf*, 2011; 9:92-97.

-
- ⁷⁰ Lee WB, Hamilton SM, Harris JP, Schwab IR. Ocular complications of hypovitaminosis a after bariatric surgery. *Ophthalmology*, 2005; 112:1031-1304.
- ⁷¹ Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. *Ophthalmology*, 1995; 102:302-309.
- ⁷² Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, et al. Alteration of tear mucin 5AC in office workers using visual display terminals: The Osaka Study. *JAMA Ophthalmol*, 2014; 132:985-992.
- ⁷³ Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophthalmol*, 2007;30:239e46.
- ⁷⁴ 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.
- ⁷⁵ De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res*, 2006; 83:526-535.
- ⁷⁶ Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol*, 2001; 45(Suppl 2): S211-220.
- ⁷⁷ Zhang BG, Du T, Zang MD, Chang Q, Fan ZY, Li JF, et al. Androgen receptor promotes gastric cancer cell migration and invasion via AKT-phosphorylation dependent upregulation of matrix metalloproteinase 9. *Oncotarget*, 2014;5:10584-10595.
- ⁷⁸ Sack RA, Beaton A, Sathe S, Morris C, Willcox M, Bogart B. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Prog Retin Eye Res*, 2000; 19:649-668.
- ⁷⁹ De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol*, 2004; 137: 109-115.
- ⁸⁰ Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear function index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol*, 1995; 113:84-88.
- ⁸¹ Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borrás F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005; 46:2341-2345.
- ⁸² Gheller P. Le lenti a contatto, in: Rossetti A., Gheller P. Manuale di optometria e contattologia. Seconda edizione. Zanichelli; 2003:363-408.
- ⁸³ Yuxin Guo, Rongmei Peng, Kang Feng, and Jing Hong. Diagnostic Performance of McMonnies Questionnaire as a Screening Survey for Dry Eye: A Multicenter Analysis. *Journal of Ophthalmology*, 2016; 1-6.
- ⁸⁴ Furong Tang, Jiwei Wang, Zheng Tang, Mei Kang, Qinglong Deng, Jinming Yu1. Accuracy of McMonnies Questionnaire as a Screening Tool for Chinese Ophthalmic Outpatients. *Plos One*, 2016;4: 1-11.
- ⁸⁵ Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000 May;118(5):615-21.
- ⁸⁶ Trefford L. Simpson, Dipoptom, Ping Situ, Lyndon W. Jones, Fcoptom, And Desmond Fonn. Dry Eye Symptoms Assessed by Four Questionnaires. *Optometry and Vision Science*, 2008; 85: E692-E699.
- ⁸⁷ Pult H, Riede-Pult BH. Non-contact meibography: keep it simple but effective. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:77-80.
- ⁸⁸ Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10: 277-85.
- ⁸⁹ Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115:911-5.
- ⁹⁰ Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols KK. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea* 2005;24:382-8.
- ⁹¹ Robin JB, Jester JV, Nobe J, Nicolaidis N, Smith RE. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985; 92:1423-6.
- ⁹² repeatability of examiners and grading scales was analyzed only by Nichols et al.18 (gestalt scale and partial glands scale) showing modest repeatability. Nichols et al.18 concluded the gestalt scale to be slightly superior to the gland counting approach.
- ⁹³ Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115:911-5.
- ⁹⁴ McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, Diaper C. Tear and meibomian gland function in blepharitis and normals. *Eye Contact Lens* 2009;35:203-8.

-
- ⁹⁵ Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols KK. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea* 2005;24:382–8.
- ⁹⁶ Pult H, Riede-Pult B. An Assessment of Subjective and Objective Grading of Meibography Images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:E-abstract 588.
- ⁹⁷ HeikoPult, BrittaRiede-Pult. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2013; 36: 22-27.
- ⁹⁸ McMonnies C, Ho A, Marginal dry eye diagnosis, in Holly F (ed). *The preocular tear film in health, disease and contact lens wear*. Dry Eye Institute Inc: Lubbock,1986; 32-38.
- ⁹⁹ McMonnies C, Ho A. Patient history in screening for dry eye conditions. *J Am Optom Assoc* 1987;58(4): 296- 301.
- ¹⁰⁰ McMonnies C. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987;58: 588-589.
- ¹⁰¹ Rhett M. Schiffman, ; Murray Dale Christianson,; Gordon Jacobsen; et al. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Clinical Sciences*, 2000; 118(5):615-621
- ¹⁰² Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, Geerling G, Figueiredo F, Lemp MA. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92(2): 161-6.
- ¹⁰³ Furong Tang, Jiwei Wang, Zheng Tang, Mei Kang, Qinglong Deng, Jinming Yu1. Accuracy of McMonnies Questionnaire as a Screening Tool for Chinese Ophthalmic Outpatients. *Plos One*, 2016;4: 1-11.
- ¹⁰⁴ Rhett M. Schiffman, MD, MS; Murray Dale Christianson, MD, FRCSC; Gordon Jacobsen, MS; et al. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Clinical Sciences*, 2000; 118(5):615-621.
- ¹⁰⁵ G.Fuentes-PáezaJ.M.HerrerasbY.CorderobA.AlmarazbM.J.GonzálezbM.Calongeb. Lack of concordance between dry eye syndrome questionnaires and diagnostic tests. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011;86(1):3-7.
- ¹⁰⁶ Sullivan BD1, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, Geerling G, Figueiredo F, Lemp MA. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol*. 2014 Mar;92(2):161-6.
- ¹⁰⁷ Trefford L. Simpson, Dipoptom, Ping Situ, Lyndon W. Jones, Fcoptom, And Desmond Fonn. Dry Eye Symptoms Assessed by Four Questionnaires. *Optometry and Vision Science*, 2008; 85: E692–E699.
- ¹⁰⁸ Yuxin Guo, Rongmei Peng, Kang Feng, and Jing Hong. Diagnostic Performance of McMonnies Questionnaire as a Screening Survey for Dry Eye: A Multicenter Analysis. *Journal of Ophthalmology*. 2016; 1-6.
- ¹⁰⁹ Chen HY, Lin CL, Tsai YY, Kao CH. Association between Glaucoma Medication Usage and Dry Eye in Taiwan. *Optom Vis Sci*. 2015; 92(9):227-32
- ¹¹⁰ Yu Y, Hua H, Wu M, Yu Y, Yu W, Lai K, Yao K. Evaluation of dry eye after femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2015; 41(12): 2614-23.
- ¹¹¹ Jos_e Alvaro P. Gomes, Dimitri T. Azar, Christophe Baudouin, Nathan Efron, Masatoshi Hirayama, Jutta Horwath-Winter, Terry Kim, Jodhbir S. Mehta, Elisabeth M. Messmer, Jay S. Pepose, Virender S. Sangwan, Alan L. Weiner, Steven E. Wilson, James S. Wolffsohn. TFOS DEWS II iatrogenic report. *The Ocular Surface*, 2017; 15: 511-538.
- ¹¹² The epidemiology of dry eye disease: report of the epidemiology subcommittee of the international dry eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007;2007(5): 93-107.
- ¹¹³ Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkeç M, Benítez del Castillo J, et al. ODISSEY European Consensus Group members. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(9):1168-76.
- ¹¹⁴ Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubi~na B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):2601-2606.
- ¹¹⁵ Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009;23(3):688-693.

-
- ¹¹⁶ Tian YJ, Liu Y, Zou HD, Jiang YJ, Liang XQ, Sheng MJ, et al. Epidemiologic study of dry eye in populations equal or over 20 years old in Jiangning District of Shanghai. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009;45:486-91.
- ¹¹⁷ Han SB, Hyon JY, Woo SJ, Lee JJ, Kim TH, Kim KW. Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Arch Ophthalmol* 2011;129(5): 633-638.
- ¹¹⁸ Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol* 2009 Jan-Feb; 16(1):15-21.
- ¹¹⁹ Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 2006;83(11): 797-802.
- ¹²⁰ Siak JJ, Tong L, Wong WL, Cajucom-Uy H, Rosman M, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction: the Singapore Malay eye study. *Cornea* 2012;31(11):1223-8.
- ¹²¹ Chyong Jy Nien, Jerry R. Paugh, Salina Massei, Andrew J. Wahlert, Winston W. Kao, and James V. Jester. Age-related changes in the meibomian gland. *Exp Eye Res.* 2009; 89(6): 1021–1027.
- ¹²² 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;52:1938-1978.
- ¹²³ Trefford L. Simpson, Dipptom, Ping Situ, Lyndon W. Jones, Fcoptom, And Desmond Fonn. Dry Eye Symptoms Assessed by Four Questionnaires. *Optometry and Vision Science*, 2008; 85: E692–E699.
- ¹²⁴ H.Pult, H.Riede-Pult. Non-contact meibography: Keep it simple but effective. *Contact Lens - and Anterior Eye.* 2012; 35(2): 77-88.
- ¹²⁵ Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Structure-function relationship of tear film lipid layer: A contemporary perspective. *Exp Eye Res.* 2017; 163:17-28.
- ¹²⁶ Reiko Arita, Kouzo Itoh, Syuji Maeda, Koshi Maeda, Ayumu Furuta, Shima Fukuoka, Atsuo Tomidokoro, Shiro Amano. Proposed Diagnostic Criteria for Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmology.* 2009; 116(11):2058-2063.