

# Definizione e Classificazione

---

## Definizione e Classificazione della malattia dell'Occhio Secco: *Rapporto del Sottocomitato Definizione e Classificazione del Workshop Internazionale dell'Occhio Secco (2007)*

**ABSTRACT.** L'obiettivo del Sottocomitato Definizione e Classificazione del DEWS è stato quello di fornire una definizione moderna della malattia dell'occhio secco che fosse sostenuta da un'esauriente schema classificativo. Una nuova definizione dell'occhio secco è stata sviluppata per esprimere il concetto attuale della malattia e il Comitato ha indicato un sistema di classificazione suddiviso in tre parti. La prima parte riguarda l'eziopatogenesi e illustra le varie cause di occhio secco. La seconda parte riguarda invece il meccanismo patogenetico e mostra come ciascuna causa di occhio secco possa agire attraverso una via comune. Si sottolinea il fatto che ogni forma di occhio secco può interagire e aggravare altre forme di occhio secco, come parte di un circolo vizioso. Infine, viene presentato uno schema, basato sulla gravità della malattia dell'occhio secco, che dovrebbe fornire una ragionevole base per la terapia. Queste linee guida non intendono sostituire la valutazione e il giudizio clinico da parte di esperti in casi specifici, ma dovrebbero essere utili per la pratica clinica e la ricerca.

**PAROLE CHIAVE.** Definizione, DEWS, malattia dell'occhio secco, Workshop dell'occhio secco, eziopatogenesi, meccanismo, grado di gravità.

---

Membri del Sottocomitato Definizione e Classificazione: Michael A. Lemp, MD (Presidente); Christophe Baudouin, MD, PhD; Jules Baum, MD; Murat Dogru, MD; Gary N. Foulks, MD; Shigeru Kinoshita, MD; Peter Laibson, MD; James McCulley, MD; Juan Murube, MD, PhD; Stephen C. Pflugfelder, MD; Maurizio Rolando, MD; Ikuko Toda, MD.

Il Sottocomitato ringrazia i Professori A.J. Bron e G.N. Foulks per i loro inestimabili contributi nella redazione di questo rapporto.

Si potrà avere accesso agli articoli originali presso il sito [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org).

La corrispondenza riguardo questo capitolo può essere indirizzata a: Michael A. Lemp, MD, 4000 Cathedral Avenue NW, Apt 828 B, Washington, DC 20016 (Email: [malemp@lempdc.com](mailto:malemp@lempdc.com) - Tel: 202-338-6424).

### I. INTRODUZIONE

Il Sottocomitato Definizione e Classificazione ha rivisto precedenti schemi di definizione e classificazione dell'occhio secco e l'attuale letteratura scientifica clinica e di base che ha migliorato e chiarito la conoscenza dei fattori che caratterizzano e contribuiscono allo sviluppo dell'occhio secco. Il Sottocomitato presenta quindi una definizione aggiornata dell'occhio secco e le classificazioni basate sull'eziologia, i meccanismi e la gravità della malattia.

### II. OBIETTIVI DEL SOTTOCOMITATO DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Gli obiettivi del Sottocomitato Definizione e Classificazione del DEWS erano quelli di sviluppare una definizione attuale della malattia dell'occhio secco e di sviluppare una classificazione dell'occhio secco divisa in tre parti, basata su eziologia, meccanismi e stadio della malattia.

La modalità di lavoro del Comitato è sottolineata nell'introduzione a questa edizione del *The Ocular Surface*. Ulteriori dettagli sono pubblicati sul sito web TFOS-DEWS ([www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)).

### III. DEFINIZIONE DELLA MALATTIA DELL'OCCHIO SECCO

Il Comitato ha rivisto la definizione e classificazione presentata al *National Eye Institute (NEI)/Industry Dry Eye Workshop* nel 1995, che riportava quanto segue:

*«L'occhio secco è un disturbo del film lacrimale dovuto alla riduzione delle lacrime o ad eccessiva evaporazione che danneggia la superficie oculare interpalpebrale ed è associato a sintomi di discomfort oculare»<sup>(1)</sup>.*

Il Comitato ha convenuto che la definizione poteva essere migliorata alla luce delle nuove conoscenze circa il ruolo dell'iperosmolarità lacrimale, dell'infiammazione della superficie oculare e degli effetti dell'occhio secco sulla funzione visiva. Inizialmente erano state sviluppate e presentate ai membri del Workshop due definizioni. La definizione «generale» e quella «operativa» erano in qualche modo sovrapponibili e, quindi, nella relazione finale, queste versioni sono state unite per creare la seguente definizione:

**STRUTTURA DEL CAPITOLO**

- I. Introduzione
- II. Obiettivi del Sottocomitato Definizione e Classificazione
- III. Definizione della malattia dell'occhio secco
- IV. Classificazione della malattia dell'occhio secco
  - A. Background
  - B. Classificazione eziopatogenica della malattia dell'occhio secco
    - 1. Occhio secco da riduzione di produzione lacrimale
      - a. Occhio secco associato a Sindrome di Sjogren
      - b. Occhio secco non associato a Sindrome di Sjogren
        - 1. Insufficienze primarie della ghiandola lacrimale principale
        - 2. Insufficienze secondarie delle ghiandole lacrimali
        - 3. Ostruzione dei dotti delle ghiandole lacrimali
        - 4. Iposecrezione riflessa
          - a. blocco sensoriale riflesso
          - b. blocco motorio riflesso
    - 2. Occhio secco da aumento dell'evaporazione del film lacrimale
      - a. Cause intrinseche
        - 1. Disfunzione delle ghiandole di Meibomio
        - 2. Disturbi dell'apertura palpebrale e chiusura o cinetica palpebra/bulbo
        - 3. Riduzione dell'ammiccamento
      - b. Cause estrinseche
        - 1. Disturbi della superficie oculare
        - 2. Uso di lenti a contatto
        - 3. Malattia della superficie oculare
        - 4. Congiuntiviti allergiche
  - C. Meccanismi che causano l'occhio secco
    - 1. Iperosmolarità lacrimale
    - 2. Instabilità del film lacrimale
  - D. Meccanismi alla base dei sintomi dell'occhio secco
  - E. La classificazione dell'occhio secco in base alla gravità

*L'occhio secco è una malattia multifattoriale delle lacrime e della superficie oculare che porta a sintomi di discomfort<sup>(2-4)</sup>, disturbi visivi<sup>(5-7)</sup>, instabilità del film lacrimale<sup>(8-10)</sup> con potenziale danno alla superficie oculare. E' accompagnata da un aumento dell'osmolarità del film lacrimale<sup>(11-14)</sup> e dall'infiammazione della superficie oculare<sup>(15,16)</sup>.*

L'occhio secco si identifica come disturbo dell'Unità Funzionale Lacrimale (Lacrimal Functional Unit - LFU), un sistema integrato comprendente ghiandole lacrimali, superficie oculare (cornea, congiuntiva e ghiandole di Meibomio), palpebre e nervi sensoriali e motori<sup>(17)</sup>. Le fibre sensoriali trigeminali provenienti dalla superficie oculare arrivano al nucleo salivare superiore pontino, da dove partono le fibre efferenti che, attraverso il *nervus intermedius*, giungono al ganglio pterigopalatino. Qui partono le fibre postgangliari che terminano nella ghiandola lacrimale, nel

nasofaringe e nei vasi sanguigni dell'orbita. Un'altra via neurale controlla il riflesso di ammiccamento, attraverso fibre afferenti trigeminali e le fibre efferenti somatiche del VII nervo cranico. I centri nervosi più alti afferiscono ai nuclei del tronco cerebrale, inoltre vi è una ricca innervazione simpatica degli epitelii e del sistema vascolare delle ghiandole e della superficie oculare.

Questa unità funzionale controlla i principali componenti del film lacrimale in modo regolato ed è sensibile alle influenze ambientali, endocrine e corticali. La sua funzione è quella di preservare l'integrità del film lacrimale, la trasparenza della cornea e la qualità dell'immagine proiettata sulla retina<sup>(17-20)</sup>. Al Workshop sull'Occhio Secco del 2007 è stato evidenziato come gli epitelii corneali e congiuntivali sono in continuità, attraverso gli epitelii dei dotti, con gli epitelii degli acini delle ghiandole lacrimali principali e accessorie e delle ghiandole di Meibomio, le quali originano da invaginazioni specializzate dalla superficie oculare. Inoltre questi epitelii hanno la stessa derivazione embriologica. Questo concetto più ampio è stato definito il *Sistema della Superficie Oculare* ed è trattato ulteriormente nel capitolo «Ricerca Clinica e di Base» di questa edizione<sup>(21)</sup>.

Un aspetto importante dell'unità funzionale lacrimale è il ruolo svolto dagli impulsi sensoriali, provenienti dalla superficie oculare, per il mantenimento della secrezione lacrimale basale. Attualmente si pensa che lo stimolo alla produzione del flusso lacrimale sia un riflesso agli impulsi afferenti derivanti, particolarmente ma non completamente, dalla superficie oculare<sup>(22)</sup>. Contribuisce anche l'impulso sensoriale derivante dalla mucosa nasale<sup>(23)</sup>. Le patologie o i danni di qualsiasi componente dell'LFU (i nervi sensoriali afferenti, i nervi motori e autonomi efferenti e le ghiandole delle secrezioni lacrimali) possono destabilizzare il film lacrimale e portare ai disturbi della superficie oculare che si manifestano con l'occhio secco. La stabilità del film lacrimale, caratteristica dell'occhio normale, è minacciata quando le interazioni tra i fattori responsabili della stabilizzazione del film lacrimale sono compromesse da una ridotta secrezione delle lacrime, da una ridotta clearance lacrimale e da un'alterata composizione delle lacrime. L'infiammazione della superficie oculare è una conseguenza secondaria. La secrezione riflessa di lacrime in risposta all'irritazione oculare è un meccanismo iniziale di compensazione, ma, con il tempo, l'infiammazione che accompagna la disfunzione secretoria cronica e la diminuzione nella sensibilità corneale, alla fine compromettono il riflesso lacrimale che determina una maggiore instabilità del film lacrimale. La variazione dell'LFU sembra avere un ruolo importante nell'evoluzione delle diverse forme dell'occhio secco.

Le distinzioni *occhio secco da ridotta produzione lacrimale* e *occhio secco da aumentata evaporazione lacrimale* sono state rimosse dalla definizione, ma sono considerate nella classificazione eziopatogenica.

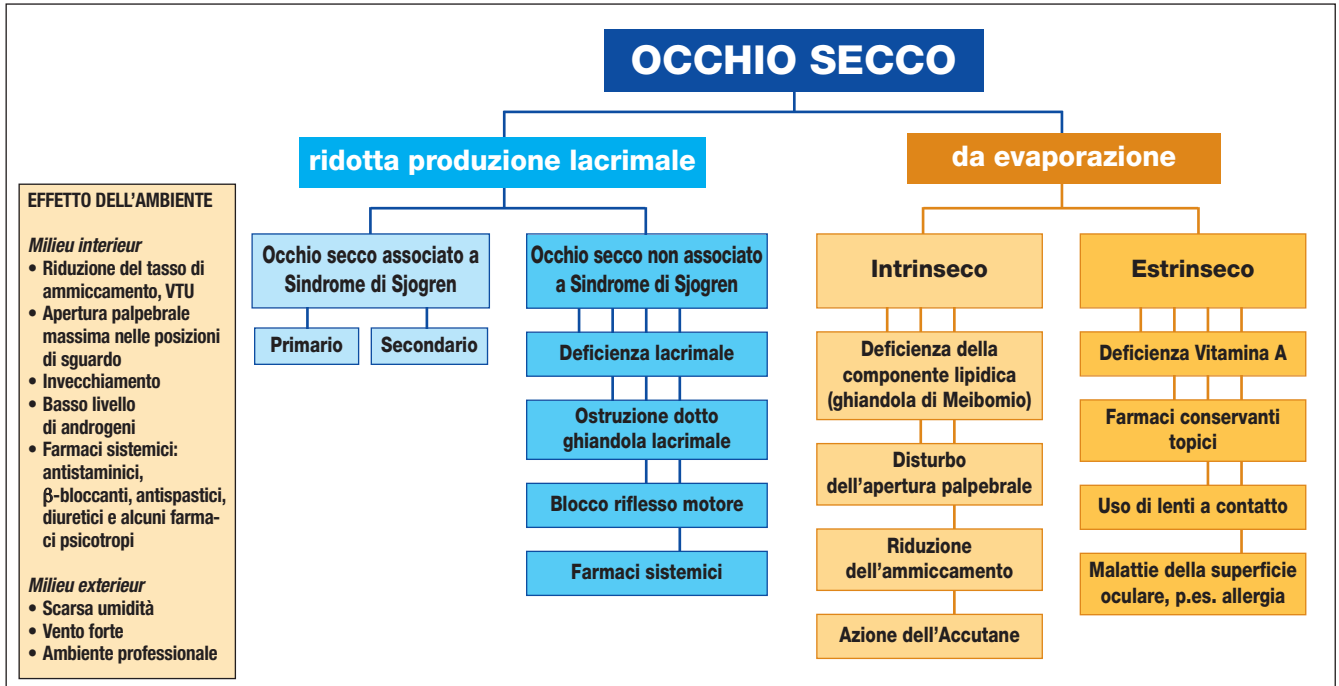


Figura 1. Principali cause eziologiche dell'occhio secco.

Il riquadro sulla destra illustra l'influenza dell'ambiente sul rischio per un individuo di sviluppare l'occhio secco. Il termine «ambiente» è usato in maniera generale, per includere gli stati abitualmente vissuti da un individuo, che rifletta il loro «milieu interieur» o il risultato di esposizione a condizioni esterne che rappresentano il «milieu exterieur». Questo background può influenzare l'inizio e il tipo di malattia dell'occhio secco, che potrebbe essere dovuta a ridotta produzione lacrimale o aumentata evaporazione.

L'occhio secco da riduzione di produzione lacrimale possiede due principali sottotipi. L'occhio secco associato a Sindrome di Sjogren e l'occhio secco non associato a Sindrome di Sjogren.

L'occhio secco da aumentata evaporazione può essere intrinseco, laddove la regolazione della perdita evaporativa del film lacrimale è colpita direttamente, p.es. per una deficienza della componente lipidica del film lacrimale, per scarsa congruità palpebrale e alterazione della dinamica palpebrale, per riduzione dell'ammiccamento e per effetti dell'azione di un farmaco, come i retinoidi sistemici. L'occhio secco da aumentata evaporazione lacrimale estrinseco è dovuto ad eziologie che aumentano l'evaporazione per i loro effetti patologici sulla superficie oculare. Le cause includono una deficienza di vitamina A, l'azione di agenti topici tossici come conservanti, l'uso di lenti a contatto e una gamma di malattie della superficie oculare, incluse le patologie allergiche. Ulteriori dettagli vengono descritti nel testo.

#### IV. CLASSIFICAZIONE DELLA MALATTIA DELL'OCCHIO SECCO

##### A. Background

Vitali, considerando i criteri di classificazione armonizzata per la Sindrome di Sjogren (*Sjogren Syndrome - SS*) ha sottolineato che i criteri di classificazione non sono necessariamente adatti nella diagnosi e possono portare ad un'errata classificazione della malattia, particolarmente nei suoi stadi iniziali<sup>(24)</sup>. In un singolo paziente, uno schema di classificazione può fornire una guida, ma occorre un clinico esperto che applichi degli adeguati criteri diagnostici per stabilire una diagnosi.

Malgrado la classificazione del *NEI/Industry Workshop* sia stata utilizzata come un utile e duraturo schema per più di dieci anni, non riflette le ultime conoscenze sui meccanismi fisiopatologici, gli effetti sulla visione e l'utilità di una valutazione circa la gravità della malattia. Recentemente

sono stati pubblicati due nuovi schemi di classificazione utilizzati come fonte di documentazione dal Comitato. Gli schemi includono la Triplice Classificazione<sup>(25,26)</sup> e il rapporto del Panel di Delphi<sup>(27)</sup>.

La Triplice Classificazione ha sviluppato le relazioni presentate al 14° Congresso della Società Europea di Oftalmologia<sup>(25)</sup>. Dopo ulteriori esperienze cliniche è stata pubblicata una versione aggiornata nel 2005 che presentava tre schemi separati: uno basato sull'eziopatogenesi, uno basato sulle ghiandole e i tessuti coinvolti nell'occhio secco e uno basato sulla gravità della malattia<sup>(26)</sup>.

Il Comitato ha ritenuto che l'idea di tre diversi schemi che servissero a scopi differenti fosse interessante, ma ha evidenziato che le informazioni basate sull'evidenza erano limitate. Per questa ragione lo schema non è stato adottato per intero, ma molti aspetti concettuali sono stati incorporati negli schemi finali del Comitato.

Il Panel di Delphi è un gruppo di esperti che si è incontra-

to per rivedere la classificazione dell'occhio secco<sup>(27)</sup>. Il gruppo ha proposto di cambiare il nome *malattia dell'occhio secco* in *sindrome della disfunzione lacrimale*, sostenendo che il nome riflettesse in maniera più accurata gli eventi fisiopatologici dell'occhio secco. Tuttavia, nonostante il Comitato ritenga che tale termine comprenda le caratteristiche essenziali della malattia, è giunto alla conclusione che mantenere il nome occhio secco fosse la soluzione migliore poiché il suo uso è ormai radicato nella letteratura. Il Comitato ha rifiutato, inoltre, la sottodivisione basata sulla presenza o l'assenza di alterazioni palpebrali, perché è spesso difficile identificare il relativo contributo delle alterazioni palpebrali nei particolari casi di occhio secco.

La maggioranza del Sottocomitato Definizione e Classificazione è favorevole all'adozione della valutazione di gravità basata sulla relazione del Panel di Delphi, considerando un approccio esauriente che può costituire la base dell'approccio terapeutico a seconda della gravità della malattia. Come già notato, anche la Triplice Classificazione presenta la valutazione di gravità.

## **B. Classificazione eziopatogenica della malattia dell'occhio secco**

La classificazione eziopatogenica sviluppata dal Sottocomitato è una versione aggiornata di quella presentata nel rapporto del *NEI/Industry Workshop* e riflette una concezione più attuale della malattia dell'occhio secco (Fig. 1).

Come nella relazione del 1995, il termine *occhio secco* è considerato sinonimo del termine *cheratocongiuntivite secca* (*KeratoConjunctivitis Sicca - KCS*).

La classificazione ha le seguenti caratteristiche: il riquadro a sinistra nella *Figura 1* illustra l'influenza dell'ambiente sul rischio di sviluppare l'occhio secco. Il termine ambiente è usato in maniera ampia per includere le variazioni fisiologiche tra individui (il loro *milieu interieur*) e le condizioni dell'ambiente esterno (*milieu exterieur*).

Il *milieu interieur* implica condizioni fisiologiche particolari di un individuo che possono influenzare il rischio di occhio secco. Per esempio, un soggetto normale può avere un riduzione naturale della frequenza di ammiccamento, o il tasso di ammiccamento può essere rallentato per ragioni comportamentali o psicologiche<sup>(28)</sup>. Il rallentamento del tasso di ammiccamento aumenta l'intervallo di ammiccamento causando un incremento dell'evaporazione tra un ammiccamento e l'altro<sup>(29)</sup>.

In maniera analoga, l'ampiezza naturale della rima palpebrale nella posizione primaria varia tra individui e tra gruppi etnici<sup>(30)</sup>. La rima è inoltre più ampia se si guarda verso l'alto rispetto ad una visione rivolta al basso<sup>(31)</sup>. La perdita evaporativa aumenta con l'incremento dell'ampiezza della rima palpebrale ed è, quindi, maggiore quando lo sguardo è rivolto verso l'alto.

Numerose evidenze sono presenti in letteratura circa il ruolo degli ormoni sessuali nell'eziologia dell'occhio sec-

co<sup>(33)</sup>. In generale bassi livelli di androgeni e alti livelli di estrogeni sono considerati fattori di rischio per l'occhio secco. Biologicamente attivi, gli androgeni promuovono la funzione delle ghiandole di Meibomio e delle ghiandole lacrimali<sup>(33)</sup>. La diminuzione di androgeni è associata all'occhio secco<sup>(34)</sup> e può essere prevenuta con una terapia androgena sistemica o topica<sup>(35-38)</sup>. L'occhio secco si verifica anche in pazienti in trattamento con antiandrogeni nel cancro alla prostata<sup>(39,40)</sup>. Donne affette da sindrome da totale insensibilità agli androgeni mostrano un aumento dei segni e dei sintomi dell'occhio secco, associati a disfunzione delle ghiandole di Meibomio e delle cellule calciformi mucipare<sup>(41-43)</sup>. È stata dimostrata una significativa riduzione di androgeni nella malattia dell'occhio secco «non-autoimmune» con disfunzione delle ghiandole di Meibomio (*Meibomian Gland Dysfunction - MGD*)<sup>(44)</sup>. Inoltre, come già segnalato in un'altra parte di questa rivista<sup>(45)</sup>, il sesso femminile e la terapia estrogenica postmenopausa sono importanti fattori di rischio per l'occhio secco<sup>(46,47)</sup> e le donne con precoci disturbi ovarici presentano i sintomi e i segni dell'occhio secco, nonostante non sia coinvolta la produzione lacrimale<sup>(48)</sup>.

La secrezione delle lacrime è ridotta da numerosi farmaci sistemici e questi effetti possono essere considerati come disturbi del *milieu interieur*. I dettagli verranno analizzati più tardi in questa relazione. L'invecchiamento è associato ai cambiamenti fisiologici che possono predisporre all'occhio secco, inclusi la diminuzione del volume e del flusso lacrimale, l'aumento dell'osmolarità<sup>(49)</sup>, la diminuzione della stabilità del film lacrimale<sup>(50)</sup> e le alterazioni nella composizione della componente lipidica secreta dalle ghiandole di Meibomio<sup>(51)</sup>.

Il *milieu exterieur* riguarda gli ambienti esterni e professionali che possono rappresentare fattori di rischio per lo sviluppo dell'occhio secco. La perdita evaporativa della componente acquosa lacrimale aumenta in condizioni di bassa umidità, che ha luogo nei diversi luoghi geografici sia in circostanze particolari create dall'aria condizionata, in viaggi aerei o in altri ambienti artificiali<sup>(52)</sup>. Similmente l'evaporazione lacrimale aumenta con l'esposizione a vento forte e questo meccanismo è stato utilizzato in alcuni dei più recenti modelli sperimentali di occhio secco.

Fattori professionali possono causare una diminuzione del tasso di ammiccamento, rappresentando un rischio di occhio secco per coloro i quali lavorano ai videoterminali<sup>(53)</sup>. Altre attività associate alla diminuzione dell'ammiccamento e ad un aumento dell'ampiezza palpebrale, inclusa quella associata alla visione rivolta verso l'alto, sono state riportate come fattori di rischio per lo sviluppo dei sintomi dell'occhio secco.

I tipi principali di occhio secco, come nel Workshop del 1995<sup>(1)</sup>, sono l'occhio secco da riduzione della produzione lacrimale (*Aqueous Deficient Dry Eye - ADDE*) e l'occhio secco da aumentata evaporazione lacrimale (*Evaporative*

*Dry Eye - EDE*). La categoria ADDE si riferisce principalmente ad un'insufficienza della secrezione lacrimale e questo concetto è stato mantenuto. Tuttavia, si dovrebbe considerare che anche un'insufficienza della secrezione acquosa della congiuntiva possa anche contribuire alla diminuzione della produzione lacrimale. La classe EDE è stata suddivisa per distinguere quelle cause che sono dipendenti da condizioni intrinseche delle palpebre e della superficie oculare e quelle che derivano da influenze estrinseche.

L'occhio secco si può verificare in qualsiasi di questi sottotipi, ma questi non si escludono reciprocamente. È stato evidenziato come l'occhio secco causato inizialmente da uno dei principali sottotipi può coesistere e persino portare ad eventi che causano l'occhio secco mediante un altro principale meccanismo. Questo rappresenta un circolo vizioso di interazioni che possono amplificare la gravità della malattia. Un esempio potrebbe essere quello in cui tutte le forme di occhio secco causano la perdita delle cellule calciformi mucipare e che questo, a sua volta, contribuisce alla perdita della stabilità del film lacrimale, a danni sulla superficie oculare, alla perdita della componente acquosa, a sintomi derivanti dalla mancanza di lubrificazione e ad eventi infiammatori della superficie oculare.

I principali tipi e sottotipi di occhio secco sono descritti di seguito.

### 1. Occhio secco da riduzione di produzione lacrimale

L'occhio secco da riduzione di produzione lacrimale è dovuto all'insufficienza della secrezione lacrimale. In qualsiasi forma di occhio secco dovuto alla distruzione o alla disfunzione delle ghiandole lacrimali, la secchezza deriva dalla riduzione della secrezione e del volume delle lacrime<sup>(54,55)</sup>. Questo causa l'iperosmolarità lacrimale, perché, nonostante la componente acquosa lacrimale evapori dalla superficie oculare in normale quantità, è presente un volume ridotto di lacrime. L'iperosmolarità del film lacrimale causa l'iperosmolarità delle cellule epiteliali della superficie oculare e stimola una cascata di eventi infiammatori che coinvolgono le chinasi MPA e NFκB che attivano<sup>(56,57)</sup> le citochine infiammatorie (interleuchina [IL]-1α; -1β; il fattore di necrosi tumorale [TNF]-α) e le metalloproteasi (*Matrix Metalloproteinase Proteolytic - MMP-9*)<sup>(58)</sup>. Quando la disfunzione lacrimale è dovuta all'infiltrazione e all'infiammazione delle ghiandole lacrimali, si pensa che i mediatori infiammatori generati nelle ghiandole trovino la strada attraverso le lacrime per poi giungere sulla superficie oculare. Tuttavia, quando questi mediatori vengono riscontrati nelle lacrime, non è in genere possibile sapere se derivino dalle ghiandole lacrimali stesse o dalla superficie oculare (congiuntiva e cornea).

Non è certo che l'evaporazione sia ridotta<sup>(59)</sup> o aumentata<sup>(59-64)</sup> nell'ADDE. È possibile che questa sia determinata

dallo stadio della malattia. Alcuni studi suggeriscono che la riserva lipidica a livello delle ghiandole palpebrali sia più ampia nell'occhio secco non associato a Sindrome di Sjogren (*Non-Sjogren Syndrome-associated Dry Eye - NSSDE*)<sup>(65)</sup> e che anche lo strato lipidico lacrimale sia spesso<sup>(66)</sup>, ma studi dinamici dello strato lipidico del film lacrimale nell'ADDE hanno mostrato come la sua diffusione sia ritardata tra un ammiccamento e l'altro<sup>(67,68)</sup>. In più, nei casi gravi di ADDE, la diffusione può non essere valutabile dall'interferometria, il che suggerirebbe un'importante anomalia nello strato lipidico del film lacrimale. La ritardata o assente diffusione del film lacrimale potrebbe portare a un aumento della perdita evaporativa dall'occhio.

L'ADDE ha due principali sottoclassi, l'occhio secco SS (*Sjogren Syndrome-associated Dry Eye - SSDE*) e l'occhio secco non SS.

#### a. Occhio secco associato a Sindrome di Sjogren

La Sindrome di Sjogren è un'esocrinopatia nella quale le ghiandole lacrimali e salivari sono colpite da un processo autoimmune; anche altri organi vengono coinvolti in questo processo. Le ghiandole lacrimali e salivari sono infiltrate da cellule-T che provocano la morte delle cellule acinari e canalicolari e l'iposecrezione delle lacrime e della saliva. L'attivazione dell'infiammazione nelle ghiandole porta all'espressione di autoantigeni sulla superficie delle cellule epiteliali (p.es. fodrin, Ro e La)<sup>(69)</sup> e al richiamo di specifiche cellule-T CD4 e CD8<sup>(70)</sup>. L'iposecrezione è amplificata da un blocco neurosecretorio potenzialmente reversibile, dovuto agli effetti di citochine infiammatorie rilasciate localmente o in presenza di anticorpi circolanti (p.es. anticorpo anti-M3) diretti contro i recettori muscarinici all'interno delle ghiandole<sup>(71-73)</sup>.

Ci sono due forme di SS e i criteri di classificazione sono stati recentemente armonizzati grazie a una collaborazione tra America ed Europa<sup>(74)</sup>.

La *SS Primaria* consiste nella presenza di ADDE in combinazione con i sintomi della bocca secca, presenza di autoanticorpi, evidenza di una ridotta secrezione salivare e score positivo alla biopsia di una ghiandola salivare minore<sup>(75,76)</sup>. I dettagli dei criteri sono presentati nella *Tabella 1*. La *SS Secondaria* combina le caratteristiche della *SS Primaria* con le caratteristiche di una chiara malattia connettivale autoimmune, come l'artrite reumatoide, la più comune, il lupus eritematoso sistemico, la poliarterite nodosa, la granulomatosi di Wegener, la sclerosi sistemica, la sclerosi biliare primaria o la malattia del tessuto connettivo misto.

I criteri di diagnosi per ciascuna di queste malattie del tessuto connettivo sono stati pubblicati<sup>(77)</sup>.

I precisi fattori scatenanti che portano al danno ghiandolare autoimmune non sono completamente noti, ma i fattori di rischio includono il profilo genetico<sup>(78)</sup>, lo stato degli androgeni<sup>(79)</sup> (un basso livello di androgeni favorisce

**Tabella 1****Criteri revisionati di classificazione internazionale per le manifestazioni oculari della Sindrome di Sjogren**

**I. Sintomi oculari:** una risposta positiva ad almeno una delle seguenti domande:

1. Ha problemi giornalieri, persistenti, di occhi secchi da più di 3 mesi?
2. Ha la sensazione ricorrente di granelli di sabbia negli occhi?
3. Usa sostituti lacrimali più di 3 volte al giorno?

**II. Sintomi orali:** una risposta positiva ad almeno una delle seguenti domande:

1. Ha una sensazione quotidiana di bocca secca da almeno 3 mesi?
2. Ha riscontrato ricorrenti o persistenti gonfiori delle ghiandole salivari da adulto?
3. Beve di frequente liquidi per aiutarsi ad ingerire cibo secco?

**III. Segni oculari:** evidenze oggettive di coinvolgimento oculare definito da un risultato positivo ad almeno uno dei due seguenti test:

1. Il test di Schirmer I, eseguito senza anestesia  $\leq 5$  mm in 5 minuti.
2. Risultato al rosa bengala o altra colorazione oculare ( $\geq 4$  secondo il sistema di valutazione di van Bijsterveld).

**IV. Istopatologia:** scialoadenite linfocitica focale delle ghiandole salivari minori (prelevate attraverso mucosa dall'aspetto normale), valutata da un esperto istopatologo, con un punteggio  $\geq 1$ , definito come un numero di foci linfocitici (adiacenti agli acini delle ghiandole mucipare di aspetto normale e contenenti più di 50 linfociti) per 4 mm<sup>2</sup> di tessuto ghiandolare<sup>(18)</sup>.

**V. Coinvolgimento della ghiandola salivare:** prova oggettiva del coinvolgimento della ghiandola salivare definito da un risultato positivo per almeno uno dei seguenti test diagnostici:

1. Flusso salivare totale non stimolato ( $\leq 1,5$  ml in 15 minuti).
2. Scialografia parotidea che evidenzia con presenza di scialectasia diffusa (maculata, cavitaria o distruttiva), senza prove di ostruzione dei dotti principali<sup>(19)</sup>.
3. Scintigrafia salivare che presenta ritardo nell'assorbimento, concentrazione ridotta e/o escrezione ritardata del mezzo di contrasto<sup>(20)</sup>.

**VI. Auto-anticorpi:** presenza nel siero dei seguenti autoanticorpi:

1. Anticorpi agli antigeni Ro(SSA) o La(SSB) o entrambi.

Ristampato con il permesso di: Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;1:554-8.

un evento infiammatorio nei tessuti mirati) e l'esposizione ad agenti ambientali, considerando anche le infezioni virali che intaccano la ghiandola lacrimale o ambienti inquinati. Un'insufficienza nutrizionale di omega-3 e altri acidi grassi polinsaturi e una scarsa assunzione di vitamina C sono stati riscontrati in pazienti affetti da SS<sup>(80)</sup>. Si considera generalmente che i fattori ambientali che portano ad un aumento della perdita di acqua per evaporazione dall'occhio (p.es. scarsa umidità, vento forte e aumento dell'esposizione della superficie oculare) possano agire come fattori scatenanti provocando eventi infiammatori sulla superficie oculare attraverso un meccanismo iperosmolare (vedi Capitolo «Gestione e Terapia» di questa edizione).

La secchezza oculare nell'SSDE è caratterizzata da iposecrezione lacrimale, infiammazione della ghiandola lacrimale e presenza di mediatori dell'infiammazione nelle lacrime e nella congiuntiva<sup>(81)</sup>. Non sappiamo se i cambiamenti congiuntivali siano dovuti a un processo autoimmune a livello di questo tessuto o ad un effetto dei mediatori infiammatori rilasciati dalle ghiandole lacrimali

nelle lacrime.

La frequenza dell'MGD è più alta nei pazienti con SS rispetto alla popolazione normale; quindi un deficit dello strato lipidico del film lacrimale può contribuire all'occhio secco causando un eccesso di evaporazione<sup>(82)</sup>.

#### **b. Occhio secco non associato a Sindrome di Sjogren**

L'occhio secco non associato a Sindrome di Sjogren è una forma di ADDE dovuta a una disfunzione lacrimale nella quale gli aspetti autoimmuni sistemici caratteristici dell'SSDE sono stati esclusi. La forma più comune è l'occhio secco legato all'età, che in passato è stato definito con il termine KCS (*KeratoConjunctivitis Sicca*). Tuttavia, come notato in precedenza, il termine KCS è ora usato per descrivere qualsiasi forma di occhio secco. Nella relazione del Workshop sull'occhio Secco del 1995 è stato definito *malattia lacrimale primaria*<sup>(1)</sup>, ma questo termine è poi caduto in disuso. Le diverse forme di NSSDE sono brevemente citate più avanti (Tab. 2).

**Tabella 2**  
**Condizioni associate all'occhio secco non associato a Sindrome di Sjogren**

**Insufficienze primarie della ghiandola lacrimale**

- Occhio secco legato all'età
- Alacrimia congenita
- Disautonomia familiare

**Insufficienze secondarie delle ghiandole lacrimali**

- Infiltrazione della ghiandola lacrimale
- Sarcoidosi
- Linfoma
- AIDS
- GVHD
- Ablazione della ghiandola lacrimale
- Denervazione della ghiandola lacrimale

**Ostruzione dei dotti delle ghiandole lacrimali**

- Tracoma
- Pemfigoide cicatriziale e pemfigoide delle membrane mucose
- Eritema multiforme
- Causticazioni e ustioni termiche

**Iposecrezione riflessa**

- Blocco sensoriale riflesso
- Uso di lenti a contatto
  - Diabete
  - Cheratite neurotrofica
- Blocco motorio riflesso
  - Danni al VII nervo cranico
  - Neuromatosi multipla
  - Esposizione a farmaci sistemici

**1. Insufficienze primarie della ghiandola lacrimale principale**

- *L'occhio secco legato all'età (Age-Related Dry Eye - ARDE)*: non si hanno dati certi circa l'influenza dell'età sulle dinamiche lacrimali nella popolazione normale<sup>(83)</sup>. Mathers et al. hanno dimostrato correlazioni significative legate all'età con l'evaporazione, il volume, il flusso e l'osmolarità delle lacrime<sup>(49)</sup>, ma questa relazione non è stata notata da Craig e Tomlinson<sup>(84)</sup> o in altri studi effettuati su *turnover* lacrimale<sup>(85)</sup>, evaporazione lacrimale<sup>(86,87)</sup> e strato lipidico. L'ARDE è una malattia primaria. L'aumento della patologia del dotto nell'invecchiamento potrebbe portare alla disfunzione delle ghiandole lacrimali a causa del suo effetto ostruente<sup>(89,89a)</sup>. Queste alterazioni includono fibrosi periduttale, fibrosi interacinosa, perdita del vaso sanguigno paraduttale e atrofia delle cellule acinose<sup>(89,89a)</sup>. Damato et al. hanno trovato che i linfociti ghiandolari si infiltrano nel 70% delle ghiandole lacrimali studiate e hanno ritenuto che questo potrebbe essere la causa della fibrosi. Queste manifestazioni sono state paragonate agli stadi meno gravi della Sindrome

di Sjogren. Questi hanno riscontrato una sequenza di fibrosi periduttale, fibrosi interacinosa e, infine, atrofia degli acini. È stato suggerito che una lieve dacrioadenite potrebbe essere causata da un'infezione sistemica, da una congiuntivite<sup>(89)</sup> o, in alternativa, che la presenza di una congiuntivite subclinica possa essere responsabile della stenosi dei dotti escretori<sup>(89a)</sup>.

- *Alacrimia Congenita*: l'alacrimia congenita è una rara causa di occhio secco in giovane età<sup>(90)</sup>, è anche parte di alcune sindromi<sup>(91)</sup>, incluse la sindrome tripla A autosomica recessiva (sindrome All-grove), nella quale l'alacrimia congenita è associata ad acalasia del cardias, malattia di Addison, neurodegenerazione centrale e disfunzione autonoma. È causata da mutazioni in un gene che codifica la proteina ALADIN, che ha un ruolo nello scambio di RNA e/o di proteine tra nucleo e citoplasma<sup>(92,93)</sup>.
- *Disautonomia Familiare*: la disfunzione lacrimale è una delle principali caratteristiche del disordine autosomico recessivo, la disautonomia familiare (sindrome di Riley Day), nella quale un'insensibilità generalizzata al dolore è accompagnata da una mancanza di lacrimazione emozionale e riflessa, in un disordine multisistemico. È presente un'anormalità neuronale evolutiva e progressiva delle innervazioni cervicali simpatiche e parasimpatiche delle ghiandole lacrimali e un'innervazione sensoriale anomala della superficie oculare che colpisce i neuroni trigeminali mielinizzati (Aδ) e non mielinizzati (C)<sup>(94,95)</sup>. La mutazione principale colpisce il gene che decodifica una proteina associata al chinasi IκB.

**2. Insufficienze secondarie delle ghiandole lacrimali**

*Infiltrazione delle ghiandole lacrimali*: la secrezione lacrimale può ridursi a causa di un'infiltrazione infiammatoria della ghiandola, come:

- *Sarcoidosi*: l'infiltrazione di granulomi sarcoidosici nelle ghiandole lacrimali può causare l'occhio secco<sup>(96)</sup>.
- *Linfoma*: l'occhio secco è causato dall'infiltrazione di cellule linfomatose nelle ghiandole lacrimali<sup>(97)</sup>.
- *AIDS*: l'occhio secco può essere causato dall'infiltrazione nelle ghiandole lacrimali delle cellule-T. Tuttavia, nell'occhio secco dovuto all'AIDS, a differenza della situazione relativa al SSDE, c'è una predominanza delle cellule-T CD4 helper<sup>(98)</sup>.
- *Graft Vs Host Disease - GVHD*: l'occhio secco è una complicanza comune della GVHD, che si verifica tipicamente circa sei mesi dopo il trapianto ematopoietico di cellule staminali. È causato in parte dalla fibrosi della ghiandola lacrimale dovuta alla presenza di T-linfociti periduttali (CD4 e CD8) e fibroblasti contenenti antigeni<sup>(99,100)</sup>.

*Ablazione della ghiandola lacrimale*: i dotti della ghiandola lacrimale principale passano attraverso la sua porzione palpebrale, per cui l'escissione della porzione palpebrale

dovrebbe avere lo stesso effetto dell'escissione della ghiandola principale. L'occhio secco può essere causato da un'ablazione parziale o completa della ghiandola lacrimale in qualsiasi età, ma non è una conseguenza obbligatoria, presumibilmente perché in qualche caso le ghiandole accessorie e la secrezione congiuntivale possono essere in grado di compensare<sup>(55)</sup>. E' tuttavia interessante notare che l'ablazione della ghiandola lacrimale principale nel modello animale, produce una riduzione sia della secrezione lacrimale riflessa che basale, ma non porta di per sé all'occhio secco<sup>(101)</sup>.

*Denervazione della ghiandola lacrimale:* la denervazione parasimpatica della ghiandola lacrimale umana può causare l'occhio secco<sup>(102)</sup> e, come sperimentato sul ratto, causa una riduzione della produzione di lacrime e della secrezione proteica lacrimale e attiva il processo infiammatorio nella ghiandola<sup>(103)</sup>. Le ghiandole lacrimali accessorie sono innervate in maniera simile alle ghiandole lacrimali principali e palpebrali<sup>(104)</sup> e dovrebbero rispondere ad un simile controllo riflesso; tuttavia, non ci sono prove che attestino questa affermazione.

### 3. Ostruzione dei dotti delle ghiandole lacrimali

L'ostruzione dei dotti della ghiandola lacrimale principale, palpebrale e delle ghiandole accessorie, porta all'occhio secco da riduzione della componente acquosa e può essere causato da qualsiasi forma di congiuntivite cicatriziale (Tab. 2). In questi disturbi non è raro che la cicatrizzazione congiuntivale causi una MGD cicatriziale ostruente. Inoltre, la deformità della palpebra influenza la diffusione del film lacrimale agendo sulla chiusura e sulla dinamica delle palpebre. Le condizioni specifiche sono descritte di seguito.

- *Tracoma:* il tracoma è una causa di cecità su scala mondiale in cui l'opacità corneale e la cecità sono causate da una combinazione di cicatrizzazione tarsale e congiuntivale, trichiasi e ostruzione cicatrizzante delle ghiandole di Meibomio. L'occhio secco è parte di un quadro generale, risultante dall'ostruzione del dotto lacrimale, alterata chiusura della palpebra e ridotto strato lipidico del film lacrimale<sup>(105)</sup>.
- *Pemfigoide cicatriziale e pemfigoide delle membrane mucose:* i pemfigoidi cicatriziali e delle membrane mucose sono disordini mucocutanei caratterizzati da lesioni bollose della pelle e delle membrane mucose, che portano a gravi e progressive cicatrizzazioni congiuntivali. L'occhio secco può essere causato dall'ostruzione lacrimale, dall'MGD cicatriziale, e/o da alterata apposizione delle palpebre<sup>(106-108)</sup>.
- *Eritema multiforme:* si tratta di un disordine autolimitante mucocutaneo acuto che generalmente è dovuto a farmaci o a infezioni. La cicatrizzazione congiuntivale può portare all'occhio secco nella modalità sopra descritta<sup>(109)</sup>.
- *Ustioni chimiche e termiche:* ustioni o causticazioni diffuse possono portare cicatrizzazioni sufficienti a causare l'occhio secco<sup>(110)</sup>.

## 4. Iposecrezione riflessa

### a. Blocco sensoriale riflesso (Tab. 2 e 3)

La secrezione lacrimale in stato di veglia è in larga parte dovuta a un impulso sensoriale trigeminale derivante essenzialmente dai canali nasolacrimali e dall'occhio. Quando l'occhio si apre si verifica un aumento dell'impulso sensoriale riflesso per l'esposizione della superficie oculare all'ambiente esterno. Una riduzione dell'impulso sensoriale dalla superficie oculare si pensa possa favorire l'insorgenza dell'occhio secco in due modi: primo, diminuendo la secrezione lacrimale riflessa e, secondo, riducendo la frequenza di ammiccamento e, quindi, aumentando la perdita per evaporazione<sup>(111)</sup>. Prove sperimentali hanno mostrato che la denervazione trigeminale nei conigli modifica la regolazione della secrezione delle proteine lacrimali<sup>(112)</sup>.

La perdita sensoriale bilaterale riduce sia la secrezione lacrimale che la frequenza di ammiccamento. Bilateralmente la proparacaina topica diminuisce la frequenza di ammiccamento di circa il 30% e la secrezione lacrimale del 60-75%<sup>(22)</sup>. Bisognerebbe considerare che parte della riduzione della secrezione può essere dovuta ad anestesia locale delle terminazioni nervose che agiscono sulle ghiandole la-

**Tabella 3**  
**Cause della perdita sensoriale oculare**

#### Infettiva

- Cheratite da *Herpes simplex*
- *Herpes zoster* oftalmico

#### Chirurgia corneale

- Incisione limbare (estrazione extracapsulare della cataratta)
- Cheratoplastica
- Chirurgia refrattiva  
PRK  
LASIK  
KR

#### Cheratite neurotrofica

- resezione / iniezione o compressione del V nervo o ganglio

#### Farmaci topici

- Anestesia topica

#### Medicazioni sistemiche

- Beta-bloccanti
- Farmaci atropino-simili

#### Altre cause

- Uso cronico di lenti a contatto
- Diabete mellito
- Invecchiamento
- Tossicità da tricloroetilene



crimali palpebrali accessorie (Belmonte C. comunicazione personale).

- *Uso di lenti a contatto*: la riduzione nella sensibilità corneale in portatori di lenti a contatto rigide e nell'uso prolungato, potrebbe contribuire<sup>(11,113)</sup> all'insorgere dei sintomi dell'occhio secco in questo gruppo di pazienti. In alcuni studi è stato dimostrato un aumento dell'osmolarità lacrimale associato all'uso delle lenti a contatto<sup>(113,114)</sup>. Sui conigli la denervazione trigeminale aumenta l'osmolarità del film lacrimale e causa le modificazioni morfologiche caratteristiche dell'occhio secco<sup>(115)</sup>. Sono state sostenute argomentazioni simili per supportare l'ipotesi dell'occhio secco da LASIK<sup>(116,117)</sup>; nonostante non ci siano prove a sostegno di questa ipotesi è stato riportato che alcuni pazienti, che riferivano sintomi dopo intervento di LASIK, presentavano una riduzione del trofismo nervoso<sup>(118)</sup> o un disturbo nevralgico<sup>(119)</sup>.
- *Diabete*: il diabete mellito è stato identificato come fattore di rischio per l'occhio secco in molti studi, inclusi studi effettuati su popolazione in larga scala<sup>(120-123)</sup>. La prevalenza era del 18,1% nei diabetici contro il 14,1% nei non diabetici nello studio Beaver Dam<sup>(121,122)</sup>, nel quale la diagnosi o i sintomi dell'occhio secco erano riportati spontaneamente dai pazienti. Una simile prevalenza (diabetici 20,6%, non diabetici 13%) è stata riportata in uno studio sulla frequenza dell'uso di lubrificanti oculari<sup>(123)</sup>. Questo studio ha anche evidenziato una relazione tra lo scarso controllo glicemico (come indicato dal siero HbA1C) e la frequenza dell'uso di lubrificanti oculari. Goebbels<sup>(124)</sup> ha riscontrato una riduzione della lacrimazione riflessa (Schirmer test) in diabetici insulino-dipendenti, ma nessuna differenza nel tempo di rottura del film lacrimale (BUT) o nel flusso lacrimale basale alla fluorofotometria. E' stato suggerito che questa relazione può essere dovuta alla neuropatia diabetica sensoriale o del sistema nervoso autonomo, o al verificarsi di variazioni microvascolari nelle ghiandole lacrimali<sup>(123)</sup>.
- *Cheratite neurotrofica*: un'importante denervazione sensoriale del segmento anteriore, coinvolgente la cornea, la congiuntiva bulbare e palpebrale, a causa di *Herpes zoster* oftalmico o indotta da resezione, iniezione o compressione del nervo trigemino o da tossicità, può portare a una cheratite neurotrofica. Questa condizione è contraddistinta dalle caratteristiche dell'occhio secco, come instabilità lacrimale, cheratite puntata e perdita di cellule calciformi, e anche, cosa più importante, l'insorgenza di cheratite ulcerativa indolore, che può portare a perforazione<sup>(115,125)</sup>.

La perdita sensoriale porta a una riduzione della secrezione lacrimale<sup>(126)</sup> e a una riduzione del tasso di ammiccamento; inoltre si ipotizza che ci sia una perdita del supporto trofico alla superficie oculare<sup>(125)</sup> dopo denervazio-

ne, dovuta a una diminuzione del rilascio di sostanza-P o espressione dell'NGF (*Nerve Growth Factor*)<sup>(127-131)</sup>.

### **b. Blocco motorio riflesso**

Il danno centrale al VII nervo cranico, che coinvolge il nervo intermedio, porta all'occhio secco dovuto alla perdita della funzione secretoria lacrimale. Il nervo intermedio porta le fibre nervose postgangliari e parasimpatiche (originate dal ganglio pterigopalatino) alla ghiandola lacrimale. L'occhio secco è dovuto a un'iposecrezione lacrimale associata a una chiusura incompleta della palpebra (lagofalmo). E' stata riportata anche la neuromatosi multipla come causa dell'occhio secco<sup>(132)</sup>.

E' stata riportata, in molti studi, un'associazione tra l'uso di farmaci sistemici e l'occhio secco, una diminuzione della secrezione lacrimale sarebbe il probabile meccanismo. Gli agenti responsabili includono: antistaminici, beta-bloccanti, antispastici e diuretici e, certamente meno dimostrato, antidepressivi triciclici, farmaci inibitori del *reuptake* della serotonina e altri farmaci psicotropi<sup>(122)</sup>. Ulteriori associazioni con farmaci che danno secchezza sono stati riportati da Schein et al. non relativi alla malattia per la quale erano usati<sup>(133)</sup>. L'uso di ACE-inibitori (enzima di conversione dell'angiotensina) è stato associato con un abbassamento dell'incidenza dell'occhio secco e non è stata trovata nessuna relazione con i farmaci calcio-antagonisti o i farmaci per la riduzione del colesterolo<sup>(122)</sup>.

## **2. Occhio secco da aumento dell'evaporazione del film lacrimale**

In presenza di una normale funzione secretoria lacrimale, l'occhio secco può essere determinato da un eccesso di evaporazione della componente acquosa.

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

### **a. Cause intrinseche**

#### **1. Disfunzione delle ghiandole di Meibomio**

La disfunzione delle ghiandole di Meibomio, o blefarite posteriore, è una condizione di ostruzione delle ghiandole di Meibomio ed è la più comune causa dell'occhio secco da aumentata evaporazione lacrimale<sup>(134-136)</sup>. Le sue varie cause e associazioni sono elencate nella *Tabella 4* e includono dermatosi, come l'acne rosacea, la dermatite seborroica e le dermatiti atopiche. Associazioni meno comuni ma importanti includono il trattamento dell'acne vulgaris con isotetrinoina, che porta a un'atrofia reversibile delle ghiandole di Meibomio, perdita della densità acinare alla meibografia, ridotto volume e maggiore viscosità delle secrezioni<sup>(142)</sup>. Inoltre, l'esposizione al bifenile policlorinato, attraverso l'ingestione di oli di cottura contaminati, causa

**Tabella 4**  
**Malattie delle ghiandole di Meibomio che causano occhio secco**

<b>Categoria</b>	<b>Malattia</b>	<b>Bibliografia</b>
<b>Numero ridotto</b>	Insufficienza congenita acquisita - MGD	Bron et al. <sup>(137)</sup>
<b>Ricollocamento</b>	Distichiasi	Bron et al. <sup>(137)</sup>
	Sindrome di distichiasi linfedema	Brooks et al. <sup>(138)</sup>
	Metaplasia	Kiederman et al. <sup>(139)</sup>
<b>Disfunzione ghiandole di Meibomio (MGD)</b>		
Ipersecretorio	Seborrea delle ghiandole di Meibomio	Gifford <sup>(140)</sup>
		Cowper <sup>(141)</sup>
MGD iposecretoria	Terapia con retinoidi	Mathers et al. <sup>(142)</sup>
MGD ostruttiva	Primario o secondario	Bron et al. <sup>(143)</sup>
	Focale o diffuso	Bron et al. <sup>(143)</sup>
	Semplice o cicatriziale	Foulks and Bron <sup>(134)</sup>
	Atrofico o infiammatorio - si nota associazione con dermatosi	Pflugfelder et al. <sup>(144)</sup>
<b>MGD semplice: primaria o secondaria a:</b>		
Malattia locale	Blefarite anteriore	
Malattia sistemica	Acne rosacea, dermatite seborroica, atopica, ittiosi, psoriasi	McCulley Dougherty <sup>(145)</sup>
		McCulley <sup>(146)</sup>
Sindromi	Displasia ectodermica anidrosica, sindrome ectrodattilia, sindrome di Turner	Baum et al. <sup>(147)</sup>
		Mondino et al. <sup>(148)</sup>
Tossicità sistemica	Acido retinoico 13-cis	Mathers et al. <sup>(142)</sup>
		Lambert and Smith <sup>(149,150)</sup>
	Policlorinato bifenile	Ikuji <sup>(151)</sup>
		Ohnishi et al. <sup>(152,153)</sup>
	Epinefrina (conigli)	Jester et al. <sup>(154)</sup>
<b>MGD cicatriziale: primaria o secondaria a:</b>		
Malattia locale	Causticazioni e ustioni chimiche; tracoma, pemfigoide, eritema multiforme, acne rosacea, VKC e AKC	

un disordine cronico con evidenti ed estesi mutamenti acneiformi della pelle, seborrea delle ghiandole di Meibomio con spesse secrezioni e formazione di cisti ghiandolari. Sono colpiti anche altri organi<sup>(152,153,155)</sup>. La cheratinizzazione del dotto di Meibomio avviene in modelli sperimentali<sup>(149,150)</sup>.

L'MGD può essere primaria o secondaria, semplice o cicatriziale. Nell'MGD semplice gli orifici ghiandolari rimangono localizzati nella cute palpebrale, anteriori alla giunzione mucocutanea. Nell'MGD cicatriziale, gli orifici dei dotti sono stirati posteriormente verso la palpebra e la mucosa tarsale e, quindi, non sono in grado di rilasciare le secrezioni sulla superficie del film lacrimale. La diagnosi si basa sulle caratteristiche morfologiche degli acini della ghiandola e degli orifici del dotto, dalla presenza di ostruzioni dell'orifi-

zio e dall'ispessimento o assenza delle secrezioni. Esistono dei metodi per stabilire il grado di MGD<sup>(143)</sup>, misurare il grado di secrezione della ghiandola (meibografia)<sup>(156,157)</sup> e la quantità di lipidi del bordo palpebrale (meibometria)<sup>(65,158)</sup>. E' dimostrato che una MGD di sufficiente gravità ed estensione è associata alla riduzione dello strato lipidico del film lacrimale, ciò comporta un'aumentata evaporazione del film lacrimale e l'insorgenza di occhio secco.

E' importante conoscere l'effetto degli organismi saprofiti palpebrali nella composizione lipidica e il loro potenziale effetto sulla stabilità dello strato lipidico del film lacrimale. Shine e McCulley hanno dimostrato che in diversi individui esistono differenze nella composizione lipidica<sup>(159,160)</sup>. Hanno identificato un gruppo di soggetti con bassi livelli di esteri del colesterolo e esteri degli acidi

grassi polinsaturi (cioè, un gruppo con «colesterolo assente»: N[CA] - *Normal Cholesterol Absent*) e un altro gruppo con alti livelli di queste frazioni (gruppo con «colesterolo presente»: N[CP] - *Normal Cholesterol Present*). Nell'ultimo gruppo, le esterasi e le lipasi prodotte dai normali saprofiti palpebrali (stafilococchi coagulasi negativi [CoNS], *Propionibacterium acnes* e *S. aureus*) possono rilasciare nel film lacrimale acidi grassi, mono- e digliceridi, che possono causare spesso irritazione o formazione saponosa, ritenuta responsabile della produzione della cosiddetta «schiuma di Meibomio»<sup>(161)</sup>. Va notato che la crescita dello *S. aureus* può essere stimolata dalla presenza di colesterolo e che, in uno studio condotto da Shine e McCulley, si è riscontrata una quantità doppia di tracce di stafilococco sui margini palpebrali nei soggetti con colesterolo presente, rispetto al gruppo con scarso colesterolo<sup>(160)</sup>. Fattori come questi possono influenzare la carica e la tipologia di flora batterica sui margini palpebrali e determinare lo sviluppo della blefarite.

## 2. Disturbi dell'apertura palpebrale e chiusura o cinetica palpebra/bulbo

Un aumento dell'evaporazione del film lacrimale si verifica nella craniostenosi, nella proptosi endocrina o di altra origine e nella miopia elevata. L'esoftalmo endocrino e, specificatamente, l'aumento dell'ampiezza della rima palpebrale, è associato alla secchezza oculare e all'iperosmolarità lacrimale<sup>(162)</sup>. L'aumento dell'ampiezza della rima palpebrale è correlato a una maggiore evaporazione del film lacrimale<sup>(61)</sup>. Una maggiore esposizione della superficie oculare si verifica anche in particolari posizioni di sguardo, come lo sguardo rivolto verso l'alto<sup>(163)</sup> e in attività che inducono allo sguardo verso l'alto, come nel gioco del biliardo, dove, mentre si prende la mira, la testa è inclinata verso il basso e gli occhi sono rivolti verso l'alto. Cause accertate di occhio secco sono legate a malformazioni palpebrali o alterazioni che determinano una loro incompleta chiusura: ciò causa un'aumentata esposizione della superficie oculare e un occhio secco evaporativo<sup>(165)</sup>.

## 3. Riduzione dell'ammiccamento

La secchezza della superficie oculare può essere causata da una riduzione del tasso di ammiccamento, che allunga il periodo durante il quale la superficie oculare rimane esposta e non viene lubrificata<sup>(166)</sup>. Sono stati sviluppati dei metodi per registrare il ritmo/frequenza di ammiccamento e per metterlo in relazione con lo sviluppo dell'occhio secco<sup>(163)</sup>. Questo può presentarsi come fenomeno psicologico durante l'adempimento di alcuni compiti richiedenti concentrazione, p.es. lavoro ai videoterminali<sup>(167)</sup>, al microscopio o può essere una caratteristica di un disordine extrapiramidale, come il morbo di Parkinson (*Parkinson Disease - PD*).

La riduzione della frequenza di ammiccamento nel PD è

dovuto a una diminuzione del pool neurale dopaminergico della substantia nigra ed è proporzionale alla gravità della malattia<sup>(168)</sup>. La riduzione della frequenza di ammiccamento è considerata da alcuni Autori la causa dell'occhio secco nel PD<sup>(169)</sup>.

Biousse et al. hanno trovato in pazienti non trattati con un PD allo stadio iniziale che la frequenza di ammiccamento e il tempo di rottura del film lacrimale (*Tear Film Break-Up Time - TFBUT*) si riducono in maniera significativa, e hanno rilevato un importante aumento della frequenza dei sintomi dell'occhio secco, anche se i risultati del test di Schirmer e della colorazione con rosa bengala non differivano tra i pazienti con PD e il gruppo di controllo<sup>(170)</sup>. Tuttavia altri Autori riportano una ridotta secrezione lacrimale nel PD<sup>(171,173)</sup>, alterazioni della stabilità del film lacrimale, presenza di colorazione con fluoresceina e con rosa bengala, riduzione del menisco lacrimale con alterazione e funzione delle ghiandole di Meibomio<sup>(173)</sup>.

Tamer et al. hanno riportato sintomi dell'occhio secco nell'87% dei pazienti affetti da PD contro il 20,6% del gruppo di pazienti della stessa età, con un numero totale di test per l'occhio secco anomalo nel PD di  $3,10 \pm 1,8$ , contro  $0,35 \pm 0,9$  nel gruppo di controllo ( $p < 0,001$ ). Ogni test era significativamente alterato nei pazienti con PD rispetto al gruppo di controllo, tutti i test lacrimali (esclusa la funzione delle ghiandole di Meibomio e l'altezza del menisco) hanno mostrato un'importante correlazione con un indice di gravità del PD. Il numero totale dei test di anomalia nei pazienti con PD era inversamente correlato al tasso di ammiccamento.

Sulla base di queste scoperte, Tamer et al. hanno postulato vari meccanismi attraverso i quali il PD può indurre l'occhio secco. 1) La riduzione del tasso di ammiccamento e un'alterata distribuzione della componente lipidica secreta dalle ghiandole di Meibomio possono aumentare la perdita per evaporazione. Hanno inoltre suggerito che la riduzione del tasso di ammiccamento può ridurre l'eliminazione delle mucine contaminate dai lipidi<sup>(174)</sup>. 2) A livello sperimentale sono necessari gli androgeni per il normale funzionamento delle ghiandole lacrimali<sup>(175,176)</sup> e di quelle di Meibomio e prove cliniche dimostrano che i sintomi dell'occhio secco sono causati dal blocco dei recettori degli androgeni<sup>(43)</sup>. I livelli degli androgeni circolanti sono bassi in una vasta proporzione dei pazienti con PD<sup>(179)</sup> e si suppone che questo possa contribuire alla disfunzione lacrimale delle ghiandole di Meibomio. 3) Inoltre, una diminuzione della lacrimazione riflessa nel PD è stata attribuita ad una disfunzione autonoma, che riflette la presenza di corpi di Lewy nella *substantia nigra* e gangli simpatici e parasimpatici periferici<sup>(180)</sup>. Magalhaes et al. hanno trovato prove di disfunzione autonoma in circa un terzo dei pazienti affetti da PD.

In conclusione, è possibile che la malattia dell'occhio secco nel PD abbia una patogenesi multifattoriale.

## b. Cause estrinseche

### 1. Disordini della superficie oculare

I disordini della superficie oculare esposta possono portare a un'impoverita umidificazione della superficie, a una rottura prematura del film lacrimale, all'iperosmolarità lacrimale e all'occhio secco. Le cause includono un deficit di vitamina A, gli effetti di anestetici topici e conservanti applicati in maniera cronica.

- *Deficit di vitamina A*: il deficit di vitamina A può causare l'occhio secco (xeroftalmia) mediante due meccanismi distinti. La vitamina A è essenziale per lo sviluppo delle cellule calciformi mucipare nelle membrane mucose e dell'espressione delle mucine<sup>(181,182)</sup>. Nella xeroftalmia queste sono insufficienti e causano un film lacrimale instabile caratterizzato da rottura prematura. Il deficit di vitamina A può causare un danno agli acini della ghiandola lacrimale e quindi, in alcuni pazienti con xeroftalmia, si può riscontrare l'occhio secco con riduzione della produzione lacrimale<sup>(183)</sup>.

- *Farmaci topici e conservanti*: molti eccipienti delle formulazioni dei colliri possono indurre una reazione tossica sulla superficie oculare. Tra tutti questi i più comuni sono i conservanti, come il cloruro di benzalconio (*BenzAlkonium Chloride - BAK*), che causa danni alle cellule epiteliali di superficie e la cheratite epiteliale puntata, che interferisce con la bagnabilità della superficie. L'uso di colliri con conservanti è una causa importante dei segni e sintomi di occhio secco in pazienti glaucomatosi, ed è generalmente reversibile utilizzando preparazioni senza conservanti<sup>(184)</sup>. Quindi bisognerebbe evitare frequenti applicazioni di lacrime artificiali con conservanti.

L'anestesia topica provoca la secchezza in due modi. Riduce la secrezione lacrimale diminuendo lo stimolo sensoriale alle ghiandole lacrimali e la frequenza di ammiccamento. Si pensa inoltre che l'anestesia di quelle terminazioni nervose vicine alla superficie del fornice superiore (che innervano la porzione palpebrale della ghiandola lacrimale principale e stimolano la secrezione di quelle accessorie) possa essere bloccata da anestetici topici (Belmonte C. comunicazione personale).

L'uso cronico di anestetici topici può causare una cheratite neurotrofica che porta alla perforazione della cornea<sup>(185,186)</sup>.

### 2. Uso di lenti a contatto

L'uso di lenti a contatto è molto frequente nel mondo: nel 2000, 35 milioni di persone negli USA ne facevano uso<sup>(187)</sup>. Le cause dei sintomi legati all'uso di lenti a contatto e dell'intolleranza alle lenti sono, quindi, di importanza personale, generale ed economica.

Le ragioni primarie per l'intolleranza alle lenti a contatto sono discomfort e secchezza<sup>(188,189)</sup>.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati dei questionari per identificare i sintomi dell'occhio secco nei portatori di len-

ti a contatto<sup>(45,190,192)</sup>. L'uso di questi questionari ha indicato che circa il 50% dei portatori di lenti a contatto lamenta secchezza oculare<sup>(191-194)</sup>. I portatori di lenti a contatto hanno una probabilità aumentata di 12 volte rispetto agli emmetropi e di 5 volte rispetto ai portatori di occhiali di riferire i sintomi dell'occhio secco<sup>(195)</sup>.

In un ampio studio incrociato sui portatori di lenti a contatto (91% lenti idrogel e 9% lenti gas-permeabili), sono stati trovati molti fattori associati all'occhio secco attraverso l'uso del *Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ)*.

Il tempo di assottigliamento del film lacrimale pre-lente (*Pre-Lens Tear Film - PLTF*) è stato maggiormente associato all'occhio secco (occhio secco: 8,23±5,67 secondi; occhio non secco: 11,03±8,63 secondi. [p=0,0006]), seguito dall'idrofilia delle lenti a contatto e l'indice rifrattivo<sup>(114)</sup>.

L'ispessimento dello strato lipidico pre-lente era minore nei soggetti con l'occhio secco e ben correlato con il tempo di assottigliamento del film lacrimale pre-lente. Questo, insieme a una scarsa bagnabilità delle lenti, potrebbe essere una base per una più alta perdita evaporativa durante l'uso delle lenti ed è stato attribuito ai potenziali cambiamenti nella composizione lipidica del film lacrimale, piuttosto che a una sua alterata distribuzione.

I pazienti che utilizzano lenti idrogel ad alto contenuto d'acqua avevano più probabilità di riportare l'occhio secco. Questo è un dato controverso nella letteratura. In uno studio degli effetti di cinque lenti a idrogel sulla fisiologia del film lacrimale, Thai et al. hanno trovato che tutti i materiali morbidi di lenti a contatto esaminati aumentavano il tasso di evaporazione e diminuivano il tempo di assottigliamento del film lacrimale<sup>(196)</sup>. La capacità di bagnabilità della superficie dei materiali delle lenti a contatto era la stessa, senza considerare le lenti con trattamenti speciali. Efron et al. hanno trovato che pazienti con lenti a contatto a basso contenuto d'acqua, che mantenevano la loro idratazione, non presentavano sintomi<sup>(197)</sup>. Tuttavia, altri studi non hanno riportato una correlazione tra l'idratazione delle lenti a contatto e i sintomi dell'occhio secco<sup>(189)</sup> e neppure una relazione tra l'idratazione delle lenti e il tempo di assottigliamento del film lacrimale e i sintomi dell'occhio secco<sup>(198)</sup> o della perdita evaporativa<sup>(199)</sup>. In questi pazienti l'occhio secco è stato associato a una più alta osmolarità lacrimale, ma non a valori di osmolarità normalmente presenti nell'occhio secco. Gli Autori hanno commentato che questo valore basso potrebbe essere causato dalla lacrimazione riflessa al momento del prelievo del campione<sup>(114)</sup>.

E' stato trovato che le donne lamentavano l'occhio secco più frequentemente rispetto agli uomini, con il 40% degli uomini e il 62% delle donne (p<0,0001)<sup>(114)</sup>. Le ragioni di questo fenomeno non sono state studiate, ma si pensa che potenziali fattori causali possano essere le fluttuazioni ormonali durante il ciclo mestruale o dopo la menopausa, l'uso di contraccettivi orali o altra terapia ormonale. E' sta-

to inoltre notato che i sintomi riportati dalle donne, in generale, tendono ad essere maggiori rispetto a quelli degli uomini<sup>(200)</sup>. Alcuni studi non mostrano nessun effetto dei contraccettivi orali o dei livelli ormonali su una gamma di parametri lacrimali<sup>(201)</sup>.

Glasson et al.<sup>(202)</sup> hanno mostrato che l'intolleranza alle lenti idrogel in individui normali è in correlazione con un intervallo di ammiccamento più breve, una riduzione del TF BUT non invasivo, e della lunghezza del test del fenolo rosso e una più bassa altezza e area del menisco lacrimale; questo ha permesso di fare una previsione sulle persone che si presentavano per la prova di lenti a contatto. Una formula che lega i sintomi (usando il Questionario McMonnies sull'occhio secco) e l'altezza del menisco lacrimale ha capacità predittiva per soggetti potenzialmente intolleranti con una sensibilità del 100%, specificità del 57% e accuratezza del 78%. L'intolleranza è stata anche associata ad un aumento del degrado dei prodotti lipidici, fosfolipasi A2 e lipocalina nei campioni lacrimali. Questi studi suggeriscono che le caratteristiche compatibili con l'occhio secco possono predisporre un individuo all'intolleranza alle lenti a contatto. Le variazioni nella performance visiva con lenti a contatto morbide possono essere dovute alla diffusione della luce prodotta dai cambiamenti nei livelli di idratazione delle lenti o dai cambiamenti del film lacrimale in presenza di lenti<sup>(204,205)</sup>. Peggioramenti della qualità dell'immagine retinica si pensa siano dovuti alle modificazioni indotte dall'essiccamento del film lacrimale e sono stati riscontrati con l'aberrometro di Schack-Harman<sup>(206)</sup>.

La sensibilità al contrasto nei portatori di lenti a contatto morbide è ridotta in maniera significativa nelle frequenze medie o alte, quando il film lacrimale precorneale delle lenti si secca e causa la rottura. Questo potrebbe giustificare la visione offuscata intermittente in alcuni portatori di lenti a contatto e fornire lo stimolo all'ammiccamento<sup>(207)</sup>.

### 3. Malattia della superficie oculare

Ci sono prove che varie forme di malattie croniche della superficie oculare provochino destabilizzazione del film lacrimale sommando la componente dell'occhio secco alla malattia stessa. L'allergia oculare offre un esempio studiato a fondo<sup>(208)</sup>. Inoltre, qualsiasi forma di occhio secco, quali che siano le sue origini, può causare la perdita di cellule caliciformi, aggiungendo un ulteriore elemento patologico della superficie oculare alla patologia di base<sup>(209)</sup>.

### 4. Congiuntiviti allergiche

Le congiuntiviti allergiche comprendono molte forme, incluse le congiuntiviti allergiche stagionali, le cheratocongiuntiviti primaverili, e le cheracongiuntiviti atopiche. Il meccanismo generale che porta alla malattia è l'esposizione ad antigeni che porta alla degranolazione mediata delle mastocellule IgE, con rilascio di citochine infiammatorie. Sulla superficie oculare si attiva una reazione Th2, inizial-

mente nell'epitelio congiuntivale e, più tardi, nell'epitelio corneale, con conseguenti cambiamenti della sottomucosa. Si verifica stimolazione della secrezione delle cellule caliciformi con perdita delle mucine di membrana<sup>(210)</sup>. Si verifica, inoltre, la morte delle cellule epiteliali superficiali sia corneali che congiuntivali (cheratocongiuntivite puntata). Il danno sulla superficie e il rilascio di mediatori infiammatori porta ai sintomi allergici e alla stimolazione riflessa delle ghiandole lacrimali.

Le irregolarità della superficie corneale (cheratite puntata superficiale e l'ulcera a scudo) e congiuntivale possono portare all'instabilità del film lacrimale e, quindi, alla secchezza oculare presente nell'allergia oculare. Nella malattia cronica si può verificare una disfunzione delle ghiandole di Meibomio che potrebbe aggravare il grado di secchezza della superficie interferendo con lo strato lipidico del film lacrimale. La tumefazione palpebrale, p.es. nelle VKC e nelle AKC, può compromettere la corretta apposizione palpebrale e la diffusione del film lacrimale e di conseguenza peggiorare l'occhio secco.

Nello studio Beaver Dam è stato notato che l'allergia oculare è un fattore di rischio per l'occhio secco, nonostante l'uso concomitante di farmaci sistemici, come gli antistaminici, sia stato riconosciuto come un potenziale fattore coadiuvante<sup>(122)</sup>.

I fattori che portano allo stato dell'occhio secco nelle allergie oculari sono discussi da Fujishima et al.<sup>(211)</sup>.

### C. Meccanismi che causano l'occhio secco

Da quanto appena esposto, si può notare che alcuni meccanismi principali sono considerati alla base del processo che porta all'occhio secco e possono scatenare, amplificare e potenzialmente cambiare nel tempo la forma dello stesso. Si tratta dell'*iperosmolarità lacrimale* e dell'*instabilità del film lacrimale*.

Questa sezione si propone di mostrare come diverse sotto-classi di occhio secco attivino questi meccanismi principali e di spiegare le caratteristiche delle varie forme di occhio secco. Le interazioni delle varie eziologie con questi meccanismi principali sono riassunte nella *Figura 2*.

Va notato che Baudouin<sup>(212)</sup> ha presentato nei dettagli un interessante schema del meccanismo eziopatogenetico. In questa idea, sono stati identificati due livelli di coinvolgimento. Il primo livello include i fattori di rischio conosciuti o le cause dell'occhio secco che determinano una serie di effetti biologici a cascata, con un conseguente danno del film lacrimale e della superficie oculare. Questo nuovo approccio concettuale descrive il rapporto di eventi iniziali diversi con reazioni biologiche comuni a tutte le forme di occhio secco, molte delle quali si rinforzano reciprocamente. Questo porta a un circolo vizioso o a un loop. Lo schema nella *Figura 2*, scaturito dalla discussione del nostro Sottocomitato, enfatizza i principali meccanismi biologici descritti in questo testo.

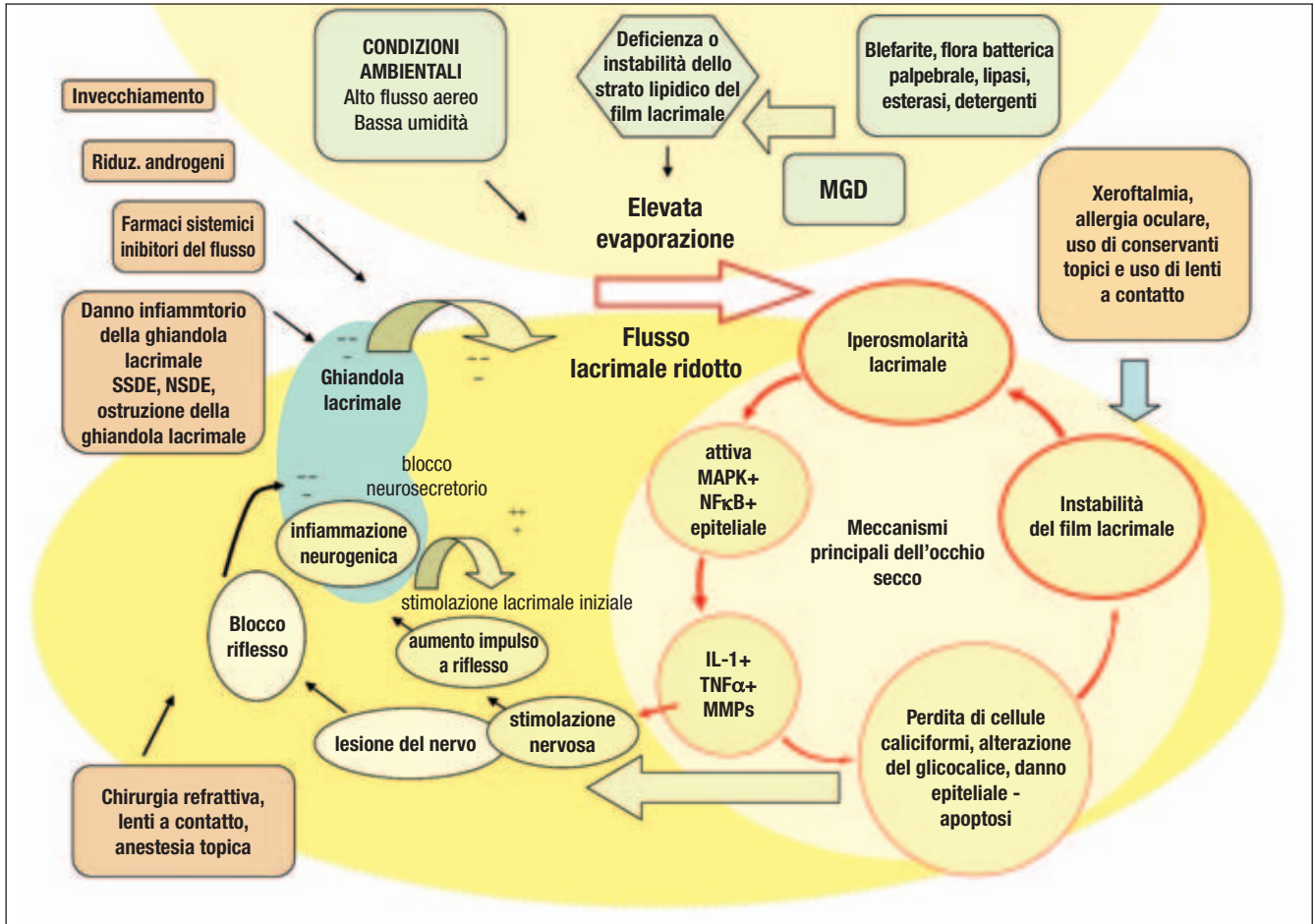


Figura 2. Meccanismi dell'occhio secco.

I meccanismi principali dell'occhio secco sono iperosmolarità lacrimale e instabilità del film lacrimale. Il ciclo di eventi è mostrato a destra nella figura. L'iperosmolarità lacrimale causa dei danni all'epitelio attivando eventi infiammatori a cascata a livello della superficie oculare e rilascio di mediatori infiammatori nelle lacrime. Il danno epiteliale include la morte cellulare per apoptosi, la perdita delle cellule caliciformi e l'alterazione della produzione delle mucine, che porta all'instabilità del film lacrimale. Questa instabilità aggrava l'iperosmolarità della superficie oculare e completa il circolo vizioso. L'instabilità del film lacrimale può essere scatenata, senza una precedente iperosmolarità lacrimale, da molte patologie, inclusa la xeroftalmia, l'allergia oculare, l'uso di conservanti topici e l'uso di lenti a contatto. Il danno epiteliale causato dall'occhio secco danneggia le terminazioni nervose corneali, portando discomfort, un aumento della frequenza di ammiccamento e, potenzialmente, l'aumento della secrezione lacrimale riflessa. La mancanza di mucine normali sulla superficie oculare contribuisce alla comparsa dei sintomi aumentando la resistenza allo scivolamento tra palpebre e bulbo. In questa fase l'aumentato impulso riflesso si pensa possa essere alla base dell'infiammazione ghiandolare.

Le principali cause dell'iperosmolarità lacrimale sono un flusso lacrimale ridotto, derivante da ridotta produzione lacrimale e/o da un aumento dell'evaporazione dal film lacrimale. Questo è indicato nell'arco centrale nella parte superiore della figura. Una maggiore perdita evaporativa è favorita da condizioni ambientali di bassa umidità e un alto flusso di aria e può essere causata clinicamente dalla disfunzione della ghiandola di Meibomio (MGD), che provoca instabilità dello strato lipidico del film lacrimale. La qualità dello strato lipidico palpebrale è modificata dall'azione di esterasi e lipasi rilasciate dai saprofiti palpebrali, che aumentano nella blefarite. Non è ben chiaro se il ridotto flusso lacrimale sia una caratteristica normale dell'invecchiamento, ma può essere indotto da alcuni farmaci sistemici, come gli antistaminici e gli agenti antimuscarinici. La causa più comune è il danno infiammatorio della ghiandola lacrimale, che si riscontra nei disordini autoimmuni come la sindrome di Sjogren e l'occhio secco non associato a sindrome di Sjogren (NSSDE). L'infiammazione causa sia la distruzione del tessuto che un blocco neurosecretorio potenzialmente reversibile. Un blocco del recettore può anche essere causato da anticorpi circolanti anti-M3. L'infiammazione è favorita da bassi livelli di androgeni nel tessuto. La distribuzione del film lacrimale può anche essere alterata da lesioni cicatriziali congiuntivali o può essere ridotta dalla perdita dello stimolo sensoriale riflesso alla ghiandola lacrimale da parte della superficie oculare. Infine, il danno cronico sulla superficie dell'occhio secco porta alla perdita della sensibilità corneale e alla riduzione della secrezione lacrimale riflessa. Varie eziologie possono portare l'occhio secco e agire, almeno in parte, attraverso il meccanismo del blocco secretorio riflesso, incluse: chirurgia refrattiva (occhio secco da LASIK), uso di lenti a contatto e abuso cronico di anestetici topici.

Le singole eziologie spesso portano all'occhio secco attraverso l'interazione di molti meccanismi. Ulteriori dettagli possono essere trovati nel testo.

### 1. Iperosmolarità lacrimale

L'iperosmolarità lacrimale è considerata il meccanismo centrale alla base dell'infiammazione della superficie oculare, del danno e dei sintomi dell'occhio secco, inoltre è considerata il meccanismo inizialmente alla base dei meccanismi di compenso nell'occhio secco. Iperosmolarità lacrimale è il risultato di un aumento dell'evaporazione lacrimale dalla superficie oculare esposta in condizioni di ridotta produzione lacrimale, oppure è il risultato dell'aumentata evaporazione lacrimale nell'occhio secco evaporativo, o la combinazione di entrambi i meccanismi.

Nichols et al. hanno dimostrato un'ampia variazione del tasso di assottigliamento del film lacrimale in soggetti normali ed è ragionevole concludere che, dato un determinato spessore iniziale del film, individui con tassi di assottigliamento più rapidi avrebbero una maggiore osmolarità del film lacrimale rispetto a soggetti con tassi di assottigliamento più lento<sup>(114)</sup>. L'assottigliamento rapido può essere ipotizzato come un fattore di rischio per l'iperosmolarità lacrimale.

Visto che il fluido lacrimale è secreto come fluido leggermente ipotonico, ci si aspetterà sempre una più alta osmolarità nel film lacrimale piuttosto che negli altri compartimenti lacrimali. Ci sono anche motivi per credere che l'osmolarità sia maggiore nel film lacrimale stesso piuttosto che nei menischi attigui. Una ragione sarebbe che il rapporto tra l'area e il volume (che determina l'effetto di percentuale di evaporazione) è più alto nel film rispetto ai menischi<sup>(213)</sup>.

L'iperosmolarità stimola una cascata infiammatoria nelle cellule della superficie epiteliale, coinvolgendo le chinasi MAP e NfκB<sup>(56)</sup> e la produzione di citochine infiammatorie (IL-1α; -1β; TNF-α) e di MMP (MMP9)<sup>(58)</sup> che attivano le cellule infiammatorie della superficie oculare<sup>(214)</sup>. Esistono prove che questi eventi infiammatori portino alla morte per apoptosi delle cellule epiteliali superficiali, incluse le cellule calciciformi<sup>(216)</sup>, quindi, la perdita di queste ultime potrebbe essere direttamente collegata agli effetti dell'infiammazione cronica<sup>(217,218)</sup>. La perdita delle cellule calciciformi è una caratteristica di tutte le forme di occhio secco, e questo è in accordo con la dimostrazione di livelli ridotti della mucina MUC-5AC nell'occhio secco<sup>(219,220)</sup>. Con l'evoluzione dell'occhio secco, è possibile che altri fattori amplifichino questi eventi infiammatori iniziali e non si può escludere che anche una reazione autoimmune verso la superficie oculare possa contribuire.

Nei primi stadi dell'occhio secco, si pensa che il danno della superficie oculare per stress osmotici, infiammatori o meccanici (perdita di lubrificazione della superficie) porti a una stimolazione riflessa delle ghiandole lacrimali. Si pensa che l'attività trigeminale riflessa possa essere responsabile di un incremento del tasso di ammiccamento, di una reazione di compenso con aumento della secrezione lacrimale. Nel caso di alterazioni delle ghiandole lacri-

mali (SSDE o NSSDE), la reazione secretoria riflessa sarà insufficiente a compensare a pieno l'iperosmolarità del film lacrimale e, in un equilibrio dinamico, questa forma di occhio secco sarà caratterizzata da uno stato di iperosmolarità con un basso volume lacrimale e un basso flusso. Nell'occhio secco da aumentata evaporazione lacrimale (p.es. causato da MGD), si può ipotizzare che, visto che in questa situazione la ghiandola lacrimale è inizialmente sana, la compensazione secretoria lacrimale è da principio capace di compensare l'iperosmolarità del film lacrimale. Fondamentalmente ci si dovrebbe aspettare che, in equilibrio dinamico, l'occhio secco sia una condizione di iperosmolarità con un volume lacrimale e un flusso superiore alla norma. Questa possibilità di un occhio secco con un volume maggiore è sostenuta dall'aumento della secrezione lacrimale (basato sul test di Schirmer I) in pazienti con MGD rispetto a pazienti normali<sup>(221)</sup>, anche se questa prova richiederebbe il supporto di studi eseguiti con test più sofisticati del flusso lacrimale. Nello studio di Shimazaki et al., nonostante l'aumento del flusso lacrimale è stato rilevato un TFBUT più basso e un più alto grado di colorazione nei pazienti con MGD rispetto a quelli senza MGD. Un'eccessiva stimolazione riflessa delle ghiandole lacrimali può indurre sperimentalmente una risposta neurogenica di citochine infiammatorie all'interno della ghiandola, che porta a una conseguente espressione autoantigenica ghiandolare, rivolta verso le cellule T, e al rilascio di mediatori infiammatori nelle lacrime<sup>(20,222)</sup>. E' stato ipotizzato che possa indurre anche uno stato di «esauroimento lacrimale» dovuto a un'eccessiva stimolazione riflessa delle ghiandole lacrimali<sup>(223,224)</sup>. Comunque queste ipotesi sono in attesa di supporto sperimentale.

La conoscenza riguardo la storia naturale delle diverse forme di occhio secco in relazione alla sensibilità della superficie oculare è insufficiente. La maggior parte degli studi<sup>(144,225,226)</sup>, ma non tutti<sup>(119)</sup>, suggeriscono che la sensibilità corneale diminuisca nella malattia cronica dell'occhio secco, il che indica che a un periodo iniziale di aumentata attività sensoriale riflessa segue un periodo cronico di ridotto stimolo sensoriale. Questo potrebbe essere il risultato degli effetti a lungo termine dei mediatori infiammatori sulle terminazioni nervose sensoriali della superficie oculare e ci sono prove di cambiamenti morfologici nel plesso dei nervi<sup>(227)</sup>. In questo stadio dell'occhio secco, lo stimolo sensoriale riflesso alla secrezione lacrimale si riduce, il che annullerebbe qualsiasi stimolo compensatorio alla secrezione lacrimale ipotizzato nella fase precedente della malattia. Questo meccanismo ridurrebbe la secrezione lacrimale aggravando sia l'ADDE che l'EDE: da un lato riducendo ulteriormente il basso volume lacrimale nell'ADDE, dall'altro convertendo l'EDE associato a MGD da una condizione ad alto flusso a una condizione a flusso normale o ridotto. Si pensa che l'impulso sensoriale al riflesso di ammiccamento potrebbe essere coinvolto in maniera simile, nono-

stante non ci siano prove di questo effetto e questo richieda ulteriori approfondimenti.

La teoria sopra citata può spiegare perché una chiara separazione clinica tra ADDE e EDE possa a volte essere difficile da sostenere.

Quindi, mentre ci sono studi che indicano che il *tasso di evaporazione lacrimale* aumenta nell'MGD<sup>(62,63,82,83,221,228,229)</sup>, in alcuni gruppi di MGD il tasso di evaporazione può essere normale<sup>(221)</sup>. Similmente, alcuni Autori hanno riportato un aumento del tasso di evaporazione nell'ADDE<sup>(59-63)</sup>, mentre altri hanno notato una diminuzione<sup>(59)</sup>. Ancora una volta, mentre la *riduzione del flusso lacrimale* è la caratteristica distintiva dell'ADDE<sup>(63,83,124)</sup>, una riduzione del flusso è stata riportata anche nell'MGD<sup>(63,83)</sup>.

Questi dati appaiono contraddittori, ma possono semplicemente evidenziare la nostra ignoranza sulla storia naturale dei disordini primari. Quindi, ci sono prove che la diffusione dello strato lipidico del film lacrimale sia ritardato in un ADDE grave, a causa della diminuzione della componente acquosa del film lacrimale. Viceversa, come notato precedentemente, si può pensare che una perdita della sensibilità corneale nell'EDE possa ridurre l'impulso riflesso alla secrezione lacrimale e, quindi, provocare una forma mista di occhio secco. Queste supposte interazioni, che si verificano nel tempo, possono spiegare la sovrapposizione delle evidenze in questi due disordini e possono adattarsi al concetto generale di un circolo vizioso nel quale varie componenti si combinano nel provocare l'occhio secco con un complesso profilo.

## 2. Instabilità del film lacrimale

In alcune forme di occhio secco l'instabilità del film lacrimale può essere l'evento iniziale non collegato a una precedente iperosmolarità lacrimale.

1. Mentre l'instabilità del film lacrimale sotto forma di rottura prematura del film lacrimale può prontamente essere accettata come una componente dell'occhio secco, forme più lievi di instabilità del film lacrimale possono anche predisporre a complicazioni dell'occhio secco in risposta allo stress della superficie oculare. Quindi, Goto et al. hanno riportato che in un gruppo di pazienti sottoposti a chirurgia LASIK e senza segni di occhio secco valutati attraverso test standard, quelli che hanno mostrato instabilità del film lacrimale attraverso il sistema di analisi del film lacrimale (TMS), hanno mostrato nel postoperatorio una più ampia diminuzione della stabilità del film lacrimale, sintomi e segni di occhio secco più gravi, inclusa la cheratite puntata<sup>(10)</sup>.

2) Laddove il TFBUT è minore dell'intervallo di ammiccamento, è implicito che la rottura del film lacrimale in quell'individuo si verifica normalmente in stato di veglia. (Questo stato è espresso dall'Indice di Protezione Oculare, che è il rapporto del TFBUT diviso l'intervallo di ammiccamento<sup>(230)</sup>). (Vedi relativo schema su [www.terafilm.org](http://www.terafilm.org)).

Quando questo valore è minore di 1, allora si verifica la rottura del film lacrimale nello stato di veglia con l'occhio aperto. Se il TFBUT è maggiore dell'intervallo di ammiccamento ma minore di 10 secondi, allora questo valore di TFBUT è ancora visto come un indice di instabilità del film lacrimale. Laddove l'instabilità del film lacrimale rappresenta la rottura del film lacrimale all'interno dell'intervallo di ammiccamento, si presuppone che dia luogo all'essiccamento locale, all'iperosmolarità della superficie esposta, al danno epiteliale di superficie e ad alterazioni del glicocalice, delle mucine delle cellule calciformi. Quest'ultima circostanza aggrava l'instabilità del film lacrimale come parte degli eventi di un circolo vizioso.

Due esempi di questa sequenza clinica, dove l'instabilità del film lacrimale è dovuta a un disturbo delle mucine di superficie, sono la xeroftalmia<sup>(231)</sup> e le patologie allergiche dell'occhio<sup>(211)</sup>. L'iniziale perdita di stabilità lacrimale nella deficienza di vitamina A deriva da una ridotta espressione delle mucine nella superficie oculare e da una perdita di cellule calciformi<sup>(183,232)</sup>. Nelle congiuntivite allergiche stagionali o nella cheratocongiuntivite primaverile, un disturbo dell'espressione delle mucine nella superficie oculare è dovuto inizialmente a un meccanismo di ipersensibilità di tipo I IgE-mediato, che porta al rilascio di mediatori infiammatori in risposta a un'esposizione allergenica.

Altri esempi includono l'azione di agenti topici, in particolare di conservanti come il BAK, che stimola l'espressione di *marker* cellulari infiammatori sulla superficie oculare, causando un danno delle cellule epiteliali, la morte cellulare per apoptosi, e una diminuzione della densità delle cellule calciformi<sup>(233)</sup>. Esistono prove sia cliniche che sperimentali a sostegno di questi eventi<sup>(234-238)</sup>. In uno studio di pazienti trattati per glaucoma per almeno un anno, la citometria a flusso ha dimostrato una maggiore espressione dei *marker* infiammatori (HLA-DR e ICAM-1) nei pazienti che hanno utilizzato colliri con conservanti (BAK) rispetto ai pazienti normali o a coloro che hanno utilizzato colliri senza conservanti. L'uso di conservanti è stato associato a una più bassa espressione di MUC-5AC ed i livelli più bassi di MUC-5AC sono stati associati a più alti livelli di ICAM-1 e HLA-DR<sup>(239)</sup>. Questa correlazione negativa ha indicato l'infiammazione come una possibile causa per la diminuzione dell'espressione di mucine, in aggiunta a qualsiasi effetto diretto del BAK sulle cellule calciformi stesse.

Considerando la possibile relazione tra queste evidenze e l'occhio secco, Pisella et al., in uno studio aperto di 4107 pazienti affetti da glaucoma, hanno rilevato che la frequenza di alterazioni della superficie oculare era due volte più alta nei pazienti trattati con colliri con conservanti rispetto a quelli trattati con colliri senza conservanti e la frequenza dei segni e dei sintomi era legata al dosaggio<sup>(184)</sup>.

L'uso di lenti a contatto può anche essere una causa dell'occhio secco, con un meccanismo che si aggiunge alla ridotta sensibilità corneale. Per lungo tempo, l'uso di lenti a



**Tabella 5**  
**Schema di classificazione della severità dell'occhio secco**

Grading / severità dell'occhio secco	1	2	3	4*
Fastidio, gravità e frequenza	Lieve e/o sporadico; avviene sotto stress ambientale	Moderato sporadico o cronico, con stress e senza stress	Grave frequente o costante senza stress	Grave e/o disabilitante e costante
Sintomi visivi	Nessuno o media e sporadica fatica	Fastidiosi e/o sporadici e limitanti per l'attività	Fastidiosi, cronici e/o costanti e limitanti per l'attività	Costanti e/o possibilmente disabilitanti
Iniezione congiuntivale	Da nessuna a lieve	Da nessuna a lieve	+ /-	+ /++
Colorazione congiuntivale	Da nessuna a lieve	Variabile	Da moderata a marcata	Marcata
Colorazione corneale (gravità/ubicazione)	Da nessuna a lieve	Variabile	Marcata centrale	Gravi erosioni puntate
Segni corneali/lacrimali	Da nessuno a lievi	Lievi detriti ↓ menisco mucosi	Cheratite filamentosa, masse di muco ↑ detriti lacrimali	Cheratite filamentosa, accumuli di muco ↑ detriti lacrimali ulcerazioni
Ghiandole palpebrali/ di Meibomio	MGD presente in modo variabile	MGD presente in modo variabile	Frequente	Trichiasi, cheratinizzazione, simblefaron
TFBUT (sec)	Variabile	≤10	≤5	immediato
Punteggio Schirmer (mm/5 min)	Variabile	≤10	≤5	≤2

\* Deve avere segni e sintomi. TBUT: tempo di rottura lacrimale alla fluorescina. MGD: disfunzione della ghiandola di Meibomio. Ristampato con l'autorizzazione di Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:90-7

contatto è stato riconosciuto come causa di alterazioni dell'epitelio della superficie oculare. Knop e Brewitt hanno dimostrato una metaplasia epiteliale superficiale e una ridotta densità delle cellule calciformi con l'uso di lenti idrogel<sup>(240,241)</sup>. Altri studi hanno mostrato un incremento nella densità delle cellule calciformi che si è sviluppato in un periodo di sei mesi nei soggetti che facevano uso di lenti in polymacon, galyfilcon e idrogel<sup>(242,243)</sup>. In un altro studio non è stato riscontrato alcun cambiamento della densità delle cellule calciformi dopo sei mesi di utilizzo di lenti giornaliere usa e getta e ulteriori studi suggeriscono che le risposte delle cellule calciformi possono differire tra le lenti a contatto morbide o rigide<sup>(244)</sup>.

Uno studio recente che unisce la citologia ad impressione con la citometria a flusso ha dimostrato un aumento dei marker infiammatori (HLA-DR e ICAM-1) nella superficie oculare e una tendenza, seppure non significativa, alla diminuzione nell'espressione dei marker della mucina

(MUC-5AC) nei pazienti con una storia di uso cronico di lenti a contatto<sup>(245)</sup>. Uno studio più recente non ha mostrato alcuna differenza tra i portatori di lenti a contatto e i non portatori di lenti a contatto nell'espressione di mucina (MUC-5AC e l'epitopo del carboidrato H185, un marker per il MUC-16) nei campioni lacrimali e di citologia a impressione<sup>(182)</sup>. In breve, sembra che l'uso di lenti a contatto possa attivare marker proinfiammatori e stimolare l'epitelio della superficie oculare in modo variabile. Non è ancora possibile dire se questi cambiamenti da soli predispongano gli individui all'occhio secco in caso di utilizzo di lenti a contatto.

#### **D. Meccanismi alla base dei sintomi dell'occhio secco**

I meccanismi alla base della comparsa dei sintomi dell'occhio secco non sono effettivamente conosciuti ma possono essere ipotizzati da una considerazione sulle

eziologie, i meccanismi e le reazioni dell'occhio secco alla terapia<sup>(246)</sup>.

Il verificarsi dei sintomi implica l'attivazione dei nervi sensoriali deputati alla nocicezione sulla superficie oculare<sup>(247,248)</sup>. I candidati includono l'iperosmolarità lacrimale e della superficie oculare, inclusa la rottura del film lacrimale nell'intervallo di ammiccamento, l'attrito tra le palpebre e il bulbo oculare con un ridotto volume lacrimale e/o la ridotta espressione delle mucine sulla super-

ficie oculare, la presenza di mediatori infiammatori sulla superficie dell'occhio e, infine, l'ipersensibilità delle terminazioni nervose nocicettive.

### E. La classificazione dell'occhio secco in base alla gravità

La sottocommissione ha ritenuto clinicamente utile formulare una classificazione della malattia formulato in base alla sua gravità (Tab. 5).

### Bibliografia

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/industry Workshop on clinical Trials in Dry eye. *CLAO J* 1995;21:221-32.
- Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-61.
- Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, et al. correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004;39:767-71.
- Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Outcomes* 2004;1:2-44.
- Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76:157-8.
- Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface irregularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:936-43.
- Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181-6.
- Holly F, Lemp MA. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res* 1973;15:515-25.
- Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S221-6.
- Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. a new method for tear film stability using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:607-12.
- Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolarity variation in the dry eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:250-68.
- Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994 Winter;34:27-36.
- Murube J. Tear osmolarity. *Ocul Surf* 2006;1:62-73.
- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15.
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-11.
- Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16-9.
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye; the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9.
- Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-9.
- Beuerman RW, Mircheff A, Pflugfelder SC, Stern ME. The lacrimal functional unit. In: Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME, eds. Dry eye and ocular surface disorders. New York, Marcel Dekker, 2004.
- Stern ME, Gao J, Siemanko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-6.
- (No authors listed). Research in dry eye: report of the research Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:179-193.
- Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980;87:920.
- Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea* 1997;16:645-8.
- Vitali C. Classification criteria for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:94-5.
- Murube J, Benitez del Castillo JM, Chenghou L, et al. The Madrid triple classification system. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2003;78:587-93.
- Murube J, Nemeth J, Hoh H, et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:660-7.
- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.
- Doughty MJ, Naase T. Further analysis of the human spontaneous eye blink rate by a cluster analysis-based approach to categorize individuals with 'normal' versus 'frequent' eye blink activity. *Eye Contact Lens* 2006;32:294-9.
- Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30.
- Mangubat L, Luague S. Normal measurements of the palpebral fissure and the interpalpebral distance among Filipinos. *Philipp J Surg Surg Spec* 1966;21:304-6.
- Stoller SH, Meyer DR. Quantitating the change in upper lid position during downgaze. *Ophthalmology* 1994;101:1604-7.
- Cho P, Sheng C, Chan C, et al. Baseline blink rates and the effect of visual task difficulty and position of gaze. *Curr Eye Res* 2000;20:64-70.
- Sullivan DA. Sex and sex steroid influences on the dry eye syndrome. In: Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME, eds. Dry eye and ocular surface disorders. New York, Marcel Dekker, 2004.
- Sullivan DA. Androgen deficiency and dry eye syndromes. *Arch Soc Espanola Oftalmologia* 2004;79:49-50.
- Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf* 2004;2:92-123.
- Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37:209-12.
- Zeligs MA. Dehydroepiandrosterone therapy for the treatment of dry eye disorders. *Int Patent Application*. WO 94/04155, 1994.
- Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. ARVO e-abstract #5608, 2006 (www.arvo.org).
- Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4874-82.
- Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, et al. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4866-73.
- Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99.
- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516-21.
- Mantelli F, Moretti C, Micera A, Bonini S. Conjunctival mucin deficiency in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 Nov 2; [epub ahead of print].
- Tamer C, Oksuz H, Sogut S. Androgen status of the nonautoimmune dry eye subtypes. *Ophthalmic Res* 2006;38:280-6.

## DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

45. (No authors listed). Epidemiology of dry eye: report of the epidemiology Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107.
46. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9.
47. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26.
48. Smith JA, Vitale S, Reed GF, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004;122:151-6.
49. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15:229-34.
50. Patel S, Farrell JC. Age-related changes in precorneal tear film stability. *Optom Vis Sci* 1989;66:175-8.
51. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006;124:286-92.
52. Paschides CA, Stefanitou M, Papageorgiou J, et al. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;876:74-7.
53. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 1993;328:584.
54. Mishima S, Gasset A, Klyce S, Baum J. Determination of tear volume and tear flow. *Investigative Ophthalmology* 1966;5:264-76.
55. Scherz W, Dohlman CH. Is the lacrimal gland dispensable? Keratoconjunctivitis sicca after lacrimal gland removal. *Arch Ophthalmol* 1975;93:81-3.
56. Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302-11.
57. Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93.
58. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, 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;83:526-35.
59. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942-50.
60. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1983;101:557-8.
61. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Tear water evaporation and eye surface diseases. *Ophthalmologica* 1985;190:147-9.
62. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100:347-51.
63. Mathers WD, Lane JA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Model for ocular tear film function. *Cornea* 1996;15:110-9.
64. Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664-9.
65. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9.
66. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996;122:818-24.
67. Owens H, Phillips JR. Tear spreading rates: post-blink. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(pt B):1201-4.
68. Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80.
69. Nakamura H, Kawakamu A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. *Trans Res* 2006;148(6):281-8.
70. Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. The role of caspase cascade on the development of primary Sjogren's syndrome. *J Med Invest* 2003;50:32-8.
71. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82:885-98 [epub 2005 Nov 23].
72. Dawson L, Tobin A, Smith P, Gordon T. Antimuscarinic antibodies in Sjogren's syndrome: where are we, and where are we going? *Arthritis Rheum* 2005;52:2984-95.
73. Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, et al. Antimuscarinic antibodies in primary Sjogren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum* 2006;54:1165-73.
74. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
75. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7.
76. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, et al. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986;29:477-585.
77. Wiik A, Cervera R, Haass M, et al. European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus* 2006;15:391-6.
78. Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Immunopathogenesis of Sjogren syndrome, "facts and fancy". *Autoimmunity* 1989;5:17-24.
79. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen deficient? *J Rheumatology* 2003;30:2413-9.
80. Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, et al. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:328-34.
81. Jones DT, Monroy D, Ji Z, et al. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3493-504.
82. Shimazaki J, Goto E, Ono M, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-8.
83. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf* 2005;3:81-95.
84. Craig JP, Tomlinson A. Age and gender effects on the normal tear film. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:411-5.
85. Sahlin S, Chen E. Evaluation of the lacrimal drainage function by the drop test. *Am J Ophthalmol* 1996;122:701-8.
86. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983;36:25-33.
87. Tomlinson A, Geisbrecht J. The aging tear film. *Br J Contact Lens Assoc* 1993;16:67-9.
88. Norn MS. Semiquantitative interference study of the fatty layer of the precorneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1979;57:766-74.
89. Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1984;68:674-80.
- 89a. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678-86.
90. Davidoff E, Friedman AH. Congenital alacrima. *Surv Ophthalmol* 1977;22:113-9.
91. Arya SK, Chaudhuri Z, Jain R, et al. Congenital alacrima in pierre robin sequence. *Cornea* 2004;23:632-4.
92. Brooks BP, Kleta R, Stuart C, et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple a syndrome: a review of the NIH experience 2000-2005. *Clin Genet* 2005;68:215-21.
93. Krumbholz M, Koehler K, Huebner A. Cellular localization of 17 natural mutant variants of ALADIN protein in triple A syndrome-shedding light on an unexpected splice mutation. *Biochem Cell Biol* 2006;84:243-9.
94. Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics* 2006;118:309-21.
95. Gold-von Simson G, Axelrod FB. Familial dysautonomia: update and recent advances. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36:218-37.
96. James DG, Anderson R, Langley D, Ainslie D. Ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1964;48:461-70.
97. Heath P. Ocular lymphomas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1948;46:385-98.
98. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990;112:3-10.
99. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1125-30.
100. Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1888-96.
101. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52.
102. Whitwell J. Denervation of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1958;42:518-25.
103. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52.
103. Nguyen DH, Vadlamudi V, Toshida H, Beuerman RW. Loss of parasympathetic innervation leads to sustained expression of pro-inflammatory genes in the rat lacrimal gland. *Auton Neurosci* 2006;124:81-9.
104. Seifert P, Stuppi S, Spitznas M. Distribution pattern of nervous tissue and peptidergic nerve fibers in accessory lacrimal glands. *Curr Eye Res* 1997;16:298-302.
105. Guzey M, Ozardali I, Basar E, et al. A survey of trachoma: the histopathology and the mechanism of progressive cicatrization of eyelid tissues. *Ophthalmologica* 2000;214: 277-84.
106. Dart J. Cicatricial pemphigoid and dry eye. *Semin Ophthalmol* 2005;20:95-100.

107. Eschle-Meniconi ME, Ahmad SR, Foster CS. Mucous membrane pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:303-7.
108. Hingorani M, Lightman S. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:373-8.
109. Power WJ, Ghoraihi M, Merayo-Llones J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995;102:1669-76.
110. Lemp MA. Basic principles and classification of dry eye disorders. In: Lemp MA, Marquardt R, eds. *The dry eye: a comprehensive guide*. New York, Springer, 1992:101-31.
111. Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5.
112. Nguyen DH, Beuerman RW, Toshida H. The effects of sensory and parasympathetic denervation on the kinases and initiation factors controlling protein synthesis in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(pta):65-70.
113. Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR. A proposed mechanism for increased tear-film osmolarity in contact lens wearers. *Am J Ophthalmology* 1986;102:505-7.
114. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319-28.
115. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12.
116. Albiatz JM, Lenton LM, McLennan SG. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:675-84.
117. Albiatz JM, Lenton LM, McLennan SG. Dry Eye after LASIK: comparison of outcomes for asian and caucasian eyes. *Clin Exp Optom* 2005;88:89-96.
118. Wilson SE, Ambrosio R Jr. Laser in-situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:405.
119. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 2004;137:109-15.
120. Seifart U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994;91:235-9.
121. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8.
122. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004;122:369-73.
123. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139:498-503.
124. Goebels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84:19-21.
125. Cavanagh HD, Colley AM. The molecular basis of neurotrophic keratitis. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989;192:115-34.
126. Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea* 1996;15:135-8.
127. Nishida T, Nakamura M, Konma T, et al. Neurotrophic keratopathy-studies on substance p and the clinical significance of corneal sensation. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997;101:948-74.
128. Lambiase A, Rama P, Bonini S, et al. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 1998;338:1174-80.
129. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye* 2003;17:989-95.
130. Yamada N, Yanai R, Inui M, Nishida T. Sensitizing effect of substance P on corneal epithelial migration induced by IGF-1, fibronectin, or interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:833-9.
131. Yamada N, Yanai R, Kawamoto K, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing by a tetrapeptide (SSSR) derived from IGF-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3286-92.
132. Baum JL, Adler ME. Pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, multiple mucosal neuroma. A variant of the syndrome. *Arch Ophthalmol* 1972;87:74-84.
133. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Int Med* 1999;159:1359-63.
134. Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003;107-26.
135. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of Meibomian disease to dry eye. *Cornea* 2004;23:149-64.
136. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78:347-60.
137. Bron AJ, Mengher LS. Congenital deficiency of meibomian glands. *Br J Ophthalmol* 1987;71:312-4.
138. Kriederman BM, Myloyde TL, Witte MH, et al. FOXC2 haploinsufficient mice are a model for human autosomal dominant lymphedema-distichiasis syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;12:1179-85.
139. Gifford SR. The etiology of chronic meibomitis. *Am J Ophthalmol* 1921;4:566-70.
140. Brooks BP, Dagenais SI, Nelson CC, et al. Mutation of the FOXC2 gene in familial distichiasis. *J AAPOS* 2003;7:354-7.
141. Cowper HW. Meibomian seborrhoea. *Am J Ophthalmol* 1922;5:25-30.
142. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland morphology and tear osmolarity changes with Acutane therapy. *Cornea* 1991;10:286-90.
143. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 1991;5:395-411.
144. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56.
145. McCulley JP, Dougherty JM. Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis. *Int Ophthalmol Clin* 1985;25:159-72.
146. McCulley JP. Meibomitis. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, et al., eds. *The cornea*. New York, London and Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988;125-37.
147. Baum JL, Bull MJ. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974;78:211-6.
148. Mondino BJ, Bath PE, Foos RY, et al. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984;97:496-500.
149. Lambert R, Smith RE. Hyperkeratinization in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1988;105:703-5.
150. Lambert RW, Smith RE. Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland. *J Invest Dermatol* 1989;92:321-5.
151. Ikui H, Sugi K, Uga S. Ocular signs of chronic chlorobiphenyl poisoning (Yusho). *Fukuoka Igaku Zasshi. Fukuoka Acta Medica* 1969;60:432.
152. Ohnishi Y, Ikui S, Kurimoto S, Kawashima K. Further ophthalmic studies of patients with chronic chlorobiphenyls poisoning. *Fukuoka Igaku Zasshi. Fukuoka Acta Medica* 1975;66:640.
153. Ohnishi Y, Kohno T. Polychlorinated biphenyls poisoning in monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:981-4.
154. Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989b;30:936-45.
155. Fu YA. Ocular manifestation of polychlorinated biphenyls intoxication. *Am J Ind Med* 1984;5:127-32.
156. Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6.
157. Mathers W, Shields W, Sachdev M, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-85.
158. Chew CKS, Hykin PG, Jansweijer C, et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 1993;12:255-9.
159. Shine WE, McCulley JP. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2272-80.
160. Shine WE, Silvary R, McCulley JP. Relation of cholesterol-stimulated Staphylococcus aureus growth to chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2291-6.
161. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:486-91.
162. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol* 1983;61:108-16.
163. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113:155-8.
164. Lemp MA. Surfacing abnormalities in the precocular tear film and dry eye syndromes. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:191-9.
165. Rees TD, Jelks GW. Blepharoplasty and the dry eye syndrome: guidelines for surgery? *Plast Reconstr Surg* 1981;68:249-52.
166. Abelson MB, Ousler GW III, Nally LA, et al. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(pt B):121-5.
167. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30.
168. Lawrence MS, Redmond DE Jr, Elsworth JD, et al. The D1 receptor antagonist, SCH23390, induces signs of Parkinsonism in African green monkeys. *Life Sci* 1991;49:pl229-34.
169. Karson CN, Burns RS, LeWitt PA, et al. Blink rates and disorders of movement. *Neurology* 1984;34:677-8.
170. Biouesse V, Skibell BC, Watts RL, et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:177-80.
171. Kwon OY, Kim SH, Kim JH, et al. Schirmer test in Parkinson's disease. *J Korean Med Sci* 1994;9:239-42.
172. Bagheri H, Berlan M, Senard JM, et al. Lacrimation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:89-91.
173. Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksuz H. Tear film tests in parkinson's disease patients. *Ophthalmology* 2005;112:1795.

## DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

174. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996;40:43-67.
175. Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, et al. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1261-5.
176. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM, et al. Androgens and dry eye in Sjogren's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1999;876:312-24.
177. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966:211-22.
178. Sullivan DA, Schaumberg DA, Suzuki T, et al. Sex steroids, meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye in Sjogren's syndrome. *Lupus* 2002;11:667.
179. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002;59:1750-3.
180. Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease - a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand* 1995;91:98-102.
181. Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin a deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:82-8.
182. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, et al. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:114-22.
183. Sommer A, Emran N. Tear production in a vitamin a responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;93:84-7.
184. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-23.
185. Pharmakakis NM, Katsimpris JM, Melachrinou MP, Koliopoulos JX. Corneal complications following abuse of topical anesthetics. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:373-8.
186. Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic: a case report. *Cornea* 2004;23:527-9.
187. McMahon TT, Zadnik K. Twenty-five years of contact lenses: the impact on the cornea and ophthalmic practice. *Cornea* 2000;19:730-40.
188. Schlanger JL. A study of contact lens failures. *J Am Optom Assoc* 1993;64:220-4.
189. Pritchard N, Fonn D. Dehydration, lens movement and dryness ratings of hydrogel contact lenses. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:281-6.
190. (No authors cited). Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease. Report of the Diagnostic Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108-152.
191. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624-31.
192. Nichols JJ, Mitchell GL, Nichols KK, et al. The performance of the contact lens Dry Eye Questionnaire as a screening survey for contact lens-related dry eye. *Cornea* 2002;21:469-75.
193. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci* 2000;77:40-6.
194. Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001;20:610-8.
195. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4.
196. Thai LC, Tomlinson A, Doane MG. Effect of refractive contact lens materials on tear physiology. *Optom Vis Sci* 2004;81:194-204.
197. Efron N, Brennan NA. A survey of wearers of low water content hydrogel contact lenses. *Clin Exp Optom* 1988;71:86-90.
198. Fonn D, Situ P, Simpson T. Hydrogel lens dehydration and subjective comfort and dryness ratings in symptomatic and asymptomatic contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 1999;76:700-4.
199. Cedarstaff TH, Tomlinson A. A comparative study of tear evaporation rates and water content on soft contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt* 1983;60:167-74.
200. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Formanek B, Dammann G. Gender differences of symptom reporting and medical health care utilization in the German population. *Eur J Epidemiol* 2000;16:511-8.
201. Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA, Blades K. Effect of oral contraceptives on tear physiology. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21:9-6.
202. Glasson MJ, Keay L, Sweeney DF, et al. Tolerant and intolerant contact lens wearers show differences in clinical parameters and tear film volume. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24.
203. Glasson MJ, Stapleton F, Willcox MD. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25:227-35.
204. Timberlake GT, Doane MG, Bertera GH. Short term, low contrast visual acuity reduction associated with in vivo contact lens dry eye. *Optom Vis Sci* 1992;69:755-60.
205. Lohmann CT, Fitzke F, O'Brart D, et al. Corneal light scattering and visual performance in myopic individuals with spectacles, contact lens or excimer laser filter refractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 1993;115:444-53.
206. Thibos LN, Cheng X, Bradley A. Design principles and limitations of wave-front guided contact lenses. *Eye Contact Lens* 2003;29(1 Suppl):S167-70.
207. Thai LC, Tomlinson A, Ridder WH. Contact lens drying and visual performance: the vision cycle for contact lenses. *Optom Vis Sci* 2002;79:81-8.
208. Abelson MB, Smith L, Chapin M. Ocular allergic disease: mechanisms, disease subtypes, treatment. *Ocul Surf* 2003;1:127-49.
209. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol* 1975;14:299-302.
210. Kunert KS, Keane-Myers AM, Spurr-Michaud S, et al. Alteration in goblet cell numbers and mucin gene expression in a mouse model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2483-9.
211. Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol* 1996;80:994-7.
212. Baudouin C. The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach. *J Fr Ophthalmol* 2007;30:239-46.
213. Bron AJ, Tiffany JM, Yokoi N, Gouveia SM. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(ptB):1087-95.
214. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S211-20.
215. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Dessicating stress induces T-cell mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis sicca. *J Immunol* 2006;176:3950-7.
216. Yeh S, Song XJ, Farley W, et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:124-9.
217. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7.
218. Brignole F, Pisella PJ, Goldchild M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356-63.
219. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea* 2001;20:873-7.
220. Argueso P, Balam M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of Sjogren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004-1011.
221. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266-70.
222. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:565-96.
223. Qian L, Xie J, Rose CM, et al. Altered traffic to the lysozyme in an ex vivo lacrimal acinar cell model for chronic muscarinic receptor stimulation. *Exp Eye Res* 2004;79:665-75.
224. Tang NE, Zuure PL, Pardo RD, et al. Reflex lacrimation in patients with glaucoma and healthy control subjects by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:709-14.
225. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1995;15:235-9.
226. Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2341-5.
227. Benitez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:173-81.
228. Goto E, Endo K, Suzuki A, et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:533-9.
229. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8-13.
230. Ousler GW, Emory TB, Welch D, Abelson MB. Factors that influence the inter-blink interval (IBI) as measured by the ocular protection index (OPI). Poster presentation, ARVO, 2002.
231. Sommer A. Nutritional blindness. Xerophthalmia and keratomalacia. Oxford, Oxford University press, 1982.
232. Sommer A, Green WR. Goblet cell response to vitamin a treatment for corneal xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;94:213-5.
233. Rolando M, Brezzo G, Giordano P, et al. In: Van Bijsterweld OP, Lemp MA, Spinelli D, eds. The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. A controlled prospective impression cytology study. The lacrimal system. Amsterdam, Kugler&Ghedini, 1991:89-91.

234. Becquet F, Goldschild M, Moldovan MS, et al. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneconjunctival surface. *Curr Eye Res* 1998;17:419-25.
235. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:619-30.
236. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 2003;12:486-90.
237. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-8.
238. De Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, et al. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res* 2000;20:85-94.
239. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106:556-3.
240. Knop E, Brewitt H. Conjunctival cytology in asymptomatic wearers of soft contact lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;30:340-7.
241. Knop E, Brewitt H. Induction of conjunctival epithelial alterations by contact lens wearing. A prospective study. *Ger J Ophthalmol* 1992;1:125-34.
242. Connor CG, Campbell JB, Steel SA, Burke JH. The effects of daily wear contact lenses on goblet cell density. *J Am Optom Assoc* 1994;65:792-4.
243. Lievens CW, Connor CG, Murphy H. Comparing goblet cell densities in patients wearing disposable hydrogel contact lenses versus silicone hydrogel contact lenses in an extended-wear modality. *Eye Contact Lens* 2003;29:241-4.
244. Aragona P, Ferreri G, Micali A, Puzzolo D. Morphological changes of the conjunctival epithelium in contact lens wearers evaluated by impression cytometry. *Eye* 1998;12:461-6.
245. Pisella PJ, Malet F, Lejeune S, et al. Ocular surface changes induced by contact lens wear. *Cornea* 2001;20:820-5.
246. Afonso A, Monroy D, Stern M, et al. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999;106:803-10.
247. Belmonte C, Tervo T. Pain in and around the eye. In: McMahon S, Koltzenburg M, eds. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 5<sup>th</sup> edition. London, Elsevier Science, 2005.
248. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78:513-25.