

Metodologia Diagnostica

Metodologie di diagnosi e monitoraggio della malattia dell'Occhio Secco: *Rapporto del Sottocomitato Metodologia Diagnostica del Workshop Internazionale dell'Occhio Secco (2007)*

ABSTRACT. Il ruolo del Sottocomitato Metodologia Diagnostica del Workshop dell'Occhio Secco è stato: 1) identificare i test utilizzati per lo screening, la diagnostica e il monitoraggio dell'occhio secco, 2) stabilire i criteri per l'esecuzione dei test e 3) valutare l'utilizzo dei test per i vari impieghi clinici. Il Comitato ha creato un database di test utilizzati per diagnosticare e monitorare l'occhio secco, ciascuno compilato da un esperto del campo (relatore) e presentato in uno schema standard. Gli schemi sono stati sviluppati attraverso un processo iterativo tra il Presidente e il sottocomitato, i relatori e, a volte, un gruppo addizionale di revisori esperti. Tale processo è ancora in atto. È stato spiegato a ciascun relatore come delineare lo schema con uno schema preformato e un esempio di schema completato. I relatori hanno utilizzato la letteratura e altre fonti disponibili come base per definire lo schema a loro assegnato. Il Presidente e il Sottocomitato hanno modificato lo schema per creare una versione standard rivedendolo con il relatore. Il database completo sarà consultabile grazie all'elenco dei nomi dei test in ordine alfabetico e anche attraverso raggruppamenti funzionali, per esempio, test per le dinamiche della componente acquosa lacrimale, funzione dei lipidi ecc. Gli schemi sono accessibili presso il sito web della Tear Film and Ocular Surface Society (www.tearfilm.org). Questo rapporto fornisce una visione generale dei criteri applicati nello sviluppo di test per lo screening e la diagnosi.

PAROLE CHIAVE. Diagnosi, occhio secco, Workshop dell'occhio secco, metodi di valutazione dei test per l'occhio secco, questionari, test per l'occhio secco, screening, sindrome di Sjogren.

Membri del Sottocomitato Metodologia Diagnostica; Antony J. Bron, FCophth, FMedSci (Presidente), Sezione test diagnostici: Anthony J. Bron, FCophth (Direttore); Mark B. Abelson, MD; George Ousler, BS; E. Pearce, PhD; Alan Tomlinson, PhD, DSc; Norihiko Yokoi, MD, PhD. Sezione Sintomi: Janine A. Smith, MD (Direttore); Carolyn Begley, OD; Barbara Caffery, OD; Kelly Nichols, PhD; MD; Debra Schaumberg, PhD; Oliver Schein, MD, MPH, MBA. Sezione Tecnologie Emergenti: Margarita Calonge, MD (Direttore); Christophe Baudouin, MD, PhD; Eiki Goto, MD; Franz Grus, MD, PhD; Jerry Paugh, PhD, OD.

Coordinatore gruppo di scrittura: Debra Schaumberg, PhD.

Un ringraziamento particolare si deve al Prof. Alan Tomlinson per il suo contributo a questo rapporto.

Si potrà avere accesso agli articoli originali presso: www.tearfilm.org.

La corrispondenza legata a questo capitolo del rapporto DEWS può essere indirizzata a: Anthony Bron, FMedSci, FRCS, Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Walton St., Oxford OX2 6AW, UK. Email: anthonybron@eye.ox.ac.uk.

I. INTRODUZIONE

Il Sottocomitato Metodologia Diagnostica si è proposto di creare un registro dettagliato dei test utilizzati per diagnosticare e monitorizzare l'occhio secco. Lo scopo era quello di svolgere un'ampia revisione della letteratura e di altre fonti disponibili, per riassumere le scoperte in una maniera standard e per fornire alla comunità di ricerca un database di test consultabili, inclusa una valutazione della loro efficacia diagnostica. Il Comitato ha considerato la fattibilità e l'uso operativo dei test e dei questionari in una varietà di scenari, incluse le cliniche oculistiche generali, le cliniche specializzate in occhio secco, le sperimentazioni cliniche sull'occhio secco e le ricerche cliniche non sperimentali sull'occhio secco. Il Comitato ha anche pensato di identificare le aree in cui sono necessari nuovi test e di dare dei consigli su come questi dovrebbero essere impiegati nella pratica clinica.

Il tentativo di portare a termine questi obiettivi è stato messo a dura prova da una mancanza di criteri uniformi per la diagnosi dell'occhio secco, per la quale non è stato ancora stabilito «lo standard ideale». Gli studi sull'efficacia del test e/o sulla performance sono influenzati dal fatto che i soggetti sono spesso stati selezionati sulla base degli stessi test che sono stati valutati. Allo stesso modo, la performance di qualsiasi test «nuovo» può essere compromessa quando il test è valutato in una popolazione di pazienti con occhio secco la cui malattia è stata diagnosticata utilizzando criteri non stabiliti. Un'ulteriore sfida è legata alla varietà di scenari in cui i test diagnostici sono utilizzati. Per esempio, i test possono essere applicati alla pratica clinica giornaliera o per valutare l'eleggibilità nelle sperimentazioni cliniche. Inoltre, i test possono essere utilizzati per seguire la storia naturale della malattia o per quantificare i cambiamenti clinici durante la sperimentazione clinica (per es. durante il monitoraggio). I test che sono utili in uno scenario possono essere diversi da quelli usati in altri.

II. OBIETTIVI DEL SOTTOCOMITATO METODOLOGIA DIAGNOSTICA

Gli obiettivi del Sottocomitato Metodologia Diagnostica sono quelli di identificare i test per esaminare, diagnosticare e

STRUTTURA DEL CAPITOLO

- I. Introduzione
- II. Obiettivi del Sottocomitato Metodologia Diagnostica
- III. Sviluppo degli schemi
- IV. Definizione della malattia dell'occhio secco
- V. Classificazione della malattia dell'occhio secco
- VI. Test utilizzati per diagnosticare e monitorizzare la malattia dell'occhio secco
 - A. Utilizzo dei test
 - B. Imperfezioni dei test per l'occhio secco
 1. Bias di selezione (Selection Bias)
 2. Bias da casistica (Spectrum Bias)
 - C. Valutazione dei test usati per lo screening
 - D. Valutazione dei test usati per la diagnosi
 1. Selezione di un valore di esclusione
 2. Il rapporto di probabilità
 3. Il calcolo dell'OAPR
- VII. Un protocollo per valutare i test diagnostici dell'occhio secco
- VIII. Raccomandazioni del Sottocomitato Metodologia Diagnostica: i test preferiti per lo screening e la diagnosi
 - A. Test attuali
 1. Questionari sui sintomi
 2. Valutazione della colorazione della superficie oculare
 3. Stabilità del film lacrimale - Tempo di rottura del film lacrimale (TFBUT)
 4. Flusso lacrimale riflesso - Test di Schirmer
 5. Osmolarità lacrimale
 6. Test combinati attualmente in uso
 - B. Test futuri
 1. Test di screening per la malattia dell'occhio secco
 2. Test diagnostici per la malattia dell'occhio secco
 - C. Tecnologie emergenti
- IX. Riassunto delle raccomandazioni
 - A. Diagnosi della malattia dell'occhio secco
 - B. Monitoraggio della malattia dell'occhio secco
- X. Riassunto e conclusioni

monitorizzare la malattia dell'occhio secco e per stabilire i criteri della performance del test (efficacia del test) e considerare il loro uso nella pratica clinica (Tab. 1).

Per portare a termine questi obiettivi, il comitato ha creato un *database* di test utilizzati nella diagnosi e nel monitoraggio dell'occhio secco, ciascuno compilato da un esperto nel campo (relatore) e presentato in uno schema standard.

Nell'Appendice 1 e nell'Appendice 2 viene riportato un elenco di questi test in ordine alfabetico e in raggruppamenti

Tabella 1
Obiettivi del Sottocomitato
Metodologia Diagnostica

Creare un registro di test per la diagnosi dell'occhio secco con le seguenti caratteristiche:

A. Un registro consultabile di test referenziati

Variabili di classificazione es.:

In ordine alfabetico secondo il nome del test

Per sistemi di organi testati

Dinamiche della componente acquosa lacrimale

Stabilità lacrimale

Composizione lacrimale

Funzione delle ghiandole di Meibomio, ecc.

Per utilità, p.es.

Criteri di classificazione diagnostica

Sperimentazioni cliniche

Reclutamento – criteri di inclusione

Misure degli outcomes

Monitoraggio dell'azione di farmaci

specifici, es. antinfiammatori, secretagoghi

Storia naturale

Identificazione del livello di evidenza scientifica

[questa sarà la seconda fase dello sviluppo]

- validità/precisione e accuratezza dei test

- sistemi utilizzati

Considerare l'uso operativo dei test nei diversi ambienti clinici

Nelle cliniche generiche

Quali sono i test fattibili?

Quali sono i questionari che possono essere disponibili?

Nelle cliniche specializzate nell'occhio secco

Quali sono i test fattibili?

Quali sono i questionari che possono essere disponibili?

Nelle sperimentazioni cliniche

Selezione dei test

Ordine dei test

Nelle ricerche cliniche non sperimentali

Manuali operativi per i test individuali

Considerati per test chiave selezionati

Interfaccia con l'industria

Prospettive future

Quali test sono necessari?

Come possono essere utilizzati nella clinica generale?

funzionali (p.es. i test delle dinamiche della componente acquosa, i test delle funzioni dei lipidi ecc.).

III. SVILUPPO DEGLI SCHEMI

Gli schemi sono stati sviluppati attraverso un processo iterativo tra il Presidente del sottocomitato e i relatori. A ciascun relatore sono state inviate delle istruzioni su come completare uno schema, insieme a uno schema preformato (Appendice 3) e ad un esempio di schema ultimato. I relatori hanno mandato gli schemi da loro completati al Pre-

sidente del Sottocomitato, che ha salvato la versione originale e poi l'ha modificata per correggere eventuali idiosincrasie e per creare una versione standard. Alcuni test sono stati curati da più di un relatore. Gli schemi sono stati poi rivisti per rimuovere eventuale materiale ridondante o per aggiungere nuove sezioni, incorporate nell'elenco fornito nell'Appendice 1. Per facilitare le ricerche, i file degli schemi portano il titolo del test che descrivono. La tavola dei raggruppamenti funzionali permetterà agli investigatori di identificare un gruppo di test che esamina l'influenza dell'occhio secco su un certo numero di indici fisiologici (Appendice 2).

Si può avere accesso a tutti gli schemi sul sito web della Tear Film and Ocular Surface Society (www.tearfilm.org). Sono previste delle modifiche che verranno apportate a questi schemi di tanto in tanto fornendo così ulteriori informazioni.

Le voci degli schemi (alcune delle quali non sono al momento provviste di dati) includono:

1. Il nome del relatore originale;
2. I nomi di ulteriori revisori, se disponibili;
3. Il nome del test;
4. Lo scopo del test;
5. La versione del test;
6. Una breve descrizione del test;
7. Dettagli circa gli studi condotti utilizzando il test, se rilevanti;
8. Dettagli circa la conduzione del test;
9. Un rapporto sui risultati dello studio, se rilevante;
10. Una dichiarazione sull'eventuale disponibilità di un video web, se rilevante;
11. Un elenco dei materiali necessari per sviluppare il test;
12. Le variazioni della tecnica, se applicabili;
13. La standardizzazione - un'indicazione dei fattori che possono influenzare il risultato del test che, se standardizzati, potrebbe migliorare l'efficacia del test (p.es. il momento della giornata, l'umidità, la temperatura, il flusso d'aria, il grado di illuminazione, alcuni aspetti delle istruzioni del paziente ecc.).

Le sezioni seguenti si riferiscono alla performance del test:

14. «Valore diagnostico del test» in pratica, usato, per esempio, insieme ad altri test;
15. Ripetibilità del test;
16. Sensibilità del test utilizzando un dato valore di *cut-off*;
17. Specificità del test usando lo stesso valore di *cut-off* (100 - il valore di falsi positivi);
18. Altre informazioni statistiche, se disponibili.

Seguono:

19. Una parte chiamata «Livello di Evidenza Scientifica» per usi futuri.

Attualmente questa parte è inutilizzata in tutti gli schemi visto che, al momento della scrittura, i criteri di evidenza per la classificazione dei test, equivalenti a quelli applicabili alle sperimentazioni cliniche, non erano disponibili.

La sezione finale chiedeva al relatore di identificare:

20. I problemi che si erano presentati nel test;
21. Proposte di soluzioni;
22. La sezione «Prospettive», che invitava a suggerire dei miglioramenti; e
23. La parte finale che fornisce il glossario dei termini.

La sezione denominata «video web» indica la disponibilità di un videoclip attraverso un *link web*; questa sezione è al momento in via di sviluppo. L'intenzione è quella di illustrare l'uso del test sul campo per facilitare il lavoro di potenziali ricercatori. Nel lungo periodo si intende aggiungere collegamenti con altri materiali, come schemi per protocolli, Moduli delle Documentazioni Cliniche e manuali per l'operatività dei test. Si spera che l'Industria vedrà in questo progetto un'opportunità per rilasciare materiale non brevettato da incorporare nel programma.

IV. DEFINIZIONE DELLA MALATTIA DELL'OCCHIO SECCO

Per il Sottocomitato di Metodologia Diagnostica era importante avere un'idea chiara circa la definizione e la classificazione dell'occhio secco per inserire i test presentati in un contesto appropriato. Come riportato in questo supplemento, il comitato Definizione e Classificazione aveva definito la malattia dell'occhio secco come segue:

L'occhio secco è una malattia multifattoriale delle lacrime e della superficie oculare che porta a sintomi da discomfort, disturbi visivi, instabilità del film lacrimale⁽⁸⁻¹⁰⁾ con potenziale danno alla superficie oculare. E' accompagnata da un aumento dell'osmolarità del film lacrimale e dall'infiammazione della superficie oculare⁽¹⁾.

Attualmente, a livello internazionale i sintomi oculari sono inclusi in tutte le definizioni dell'occhio secco, malgrado sia riconosciuta l'esistenza di pazienti asintomatici che mostrano alcune caratteristiche oggettive dell'occhio secco e che possono essere qualificati per la diagnosi. I criteri giapponesi costituivano un'eccezione a tutto questo⁽²⁾, ma questi criteri sono stati rivisti nel 2005 e sono riassunti nell'Appendice 4.

Il tema della sintomatologia nella diagnosi dell'occhio secco è importante, visto che un approccio alla diagnosi dell'occhio secco si basa esclusivamente sull'uso di questionari basati sui sintomi, la cui gestione, sia negli studi di popolazione che in quelli clinici, offre un accessibile strumento diagnostico disponibile all'oftalmologo in generale e allo specialista dell'occhio secco in particolare.

V. CLASSIFICAZIONE DELLA MALATTIA DELL'OCCHIO SECCO

Per portare a termine il suo compito, il Sottocomitato di Metodologia Diagnostica ha considerato l'occhio secco una malattia sintomatica e cronica della superficie oculare che può, comunque, a volte essere asintomatica. L'occhio secco asintomatico implica che, in assenza di sintomi, alcuni crite-

ri oggettivi dell'occhio secco possono essere comunque soddisfatti, come l'iperosmolarità lacrimale, la positività alla colorazione della superficie oculare interpalpebrale, la ridotta produzione lacrimale, o l'instabilità lacrimale. La presenza di sintomi può non essere sempre ben chiara, in particolar modo quando questi si sviluppano in maniera insidiosa. Un paziente può accettare lo sviluppo di sintomi irritanti o visivi come un dato di fatto (p.es. una caratteristica normale dell'invecchiamento), quindi i sintomi sono rivelati solo quando si segue un questionario creato appositamente.

La definizione di «*disordine della superficie oculare sintomatico*» (*Symptomatic Ocular Surface Disease - SOSD*), è un termine ampio che include:

1. Il classico *occhio secco* sintomatico, come definito in precedenza, cioè pazienti che avvertono i sintomi dell'occhio secco e che mostrano le caratteristiche oggettive dell'occhio secco. In questa classificazione si includerebbe sia l'*occhio secco da ridotta produzione lacrimale* (ADDE) che l'*occhio secco da aumentata evaporazione* (EDE) precedentemente descritti⁽³⁾.
2. Le *patologie palpebrali sintomatiche*, tra cui la disfunzione delle ghiandole di Meibomio (MGD) e la blefarite anteriore, in assenza di occhio secco.
3. Le *congiuntiviti e cheratiti sintomatiche* (p.es. la congiuntivite allergica, la cheratite e la congiuntivite infettiva e non infettiva) in assenza di occhio secco.

Il termine *malattia sintomatica della superficie oculare* (SOSD) ha delle caratteristiche in comune con il termine *sindrome della disfunzione lacrimale* (*Dysfunctional Tear Syndrome - DTS*), un termine coniato dal panel di Delphi⁽⁴⁾, anche se il termine DTS era stato introdotto in sostituzione del termine occhio secco e, come già menzionato in questo testo, l'occhio secco è considerato una componente del SOSD. Si suppone che qualsiasi forma di SOSD abbia la sua controparte asintomatica.

L'occhio secco è in genere una malattia sintomatica di gravità variabile e deve essere differenziato da altre forme di SOSD. La gravità varia da un grado di malattia lievemente irritante che si traduce essenzialmente in un semplice fastidio, a un grado di malattia gravemente disabilitante (p.es. la sindrome di Sjogren⁽¹⁾). Anche se l'occhio secco nelle sue forme più lievi può rispondere ai trattamenti che attenuano i sintomi senza modificare il processo patologico alla base della malattia, le recenti sperimentazioni farmacologiche sono indirizzate verso il rallentamento, l'interruzione o persino la reversibilità di tale processo. Sono comunque necessari dei test che dovranno distinguere l'occhio secco dai suoi sottogruppi, identificare i fattori precipitanti, quantificare la gravità della malattia e dimostrare l'impatto della malattia sulla qualità della vita dei pazienti. E' anche necessario distinguere la malattia dell'occhio secco da altri SOSD, qualsiasi schema di classificazione dovrebbe rivolgersi alla diagnosi differenziale dell'occhio secco, come l'MGD isolato, da altri disturbi come l'allergia

oculare, la congiuntivite cronica non dovuta all'occhio secco, la congiuntivite e la cheratocongiuntivite infettiva. La disfunzione delle ghiandole di Meibomio e questi altri quadri clinici possono causare o contribuire all'occhio secco, ma sono comunque disordini a se stanti che possono essere sintomatici o asintomatici.

Si dovrebbero riconoscere gli individui «a rischio» di sviluppo della malattia dell'occhio secco ma che non ne mostrano le evidenze. Sono legati al gruppo SOSD, ma non esclusi, in quanto non mostrano segni oggettivi di un qualsiasi danno della superficie oculare che possa costituire la malattia. Un esempio è dato dai pazienti che hanno subito un intervento di chirurgia refrattiva con stabilità lacrimale ridotta (p.es. valutato dal sistema di analisi della stabilità lacrimale [*Tear Stability Analysis System - TSAS*]) che hanno un più alto rischio di contrarre la cheratite sintomatica postLASIK e hanno un tempo di recupero più lento rispetto a quelli che non presentano un'instabilità del film lacrimale precedente all'operazione⁽⁵⁾. Anche i fattori ambientali possono contribuire ad aumentare il rischio⁽¹⁾.

Una classificazione generale della malattia della superficie oculare, incluso l'occhio secco, è illustrata nella *Figura 1*.

VI. TEST UTILIZZATI PER DIAGNOSTICARE E MONITORARE LA MALATTIA DELL'OCCHIO SECCO

A. Utilizzo dei Test

I test sono utilizzati per una varietà di scopi:

1. Diagnosticare l'occhio secco nella pratica clinica.
2. Stabilire l'eleggibilità in una sperimentazione clinica (p.es. reclutamento). I test utilizzati nel reclutamento, possono anche essere usati come *end points* primari, secondari e terziari in una sperimentazione.
3. Seguire i cambiamenti quantitativi durante la sperimentazione clinica (monitoraggio). Questi test potrebbero essere diversi da quelli usati nel reclutamento. Per esempio, potrebbero semplicemente monitorizzare l'azione di un farmaco in esame, p.es. la stimolazione della produzione di mucine.
4. Caratterizzare l'occhio secco come parte di una sindrome clinica, p.es. come nei criteri armonizzati di classificazione della sindrome di Sjogren⁽⁶⁾ (*vedi par. VIII, Tab. 6*).
5. Seguire la storia naturale della malattia. Per l'occhio secco, questa opportunità è limitata essendo il trattamento dell'occhio secco molto comune nella popolazione. Comunque anche la storia naturale dei pazienti trattati è di un certo interesse, sebbene questi rappresentino una popolazione eterogenea.

B. Imperfezioni dei test per l'occhio secco

1. Bias di selezione (*Selection bias*)

Non ci sono «standard ideali» per la diagnosi dell'occhio secco. Quindi, quando si valuta l'efficacia di un test, p.es. il test di Schirmer o la colorazione con rosa bengala, la po-

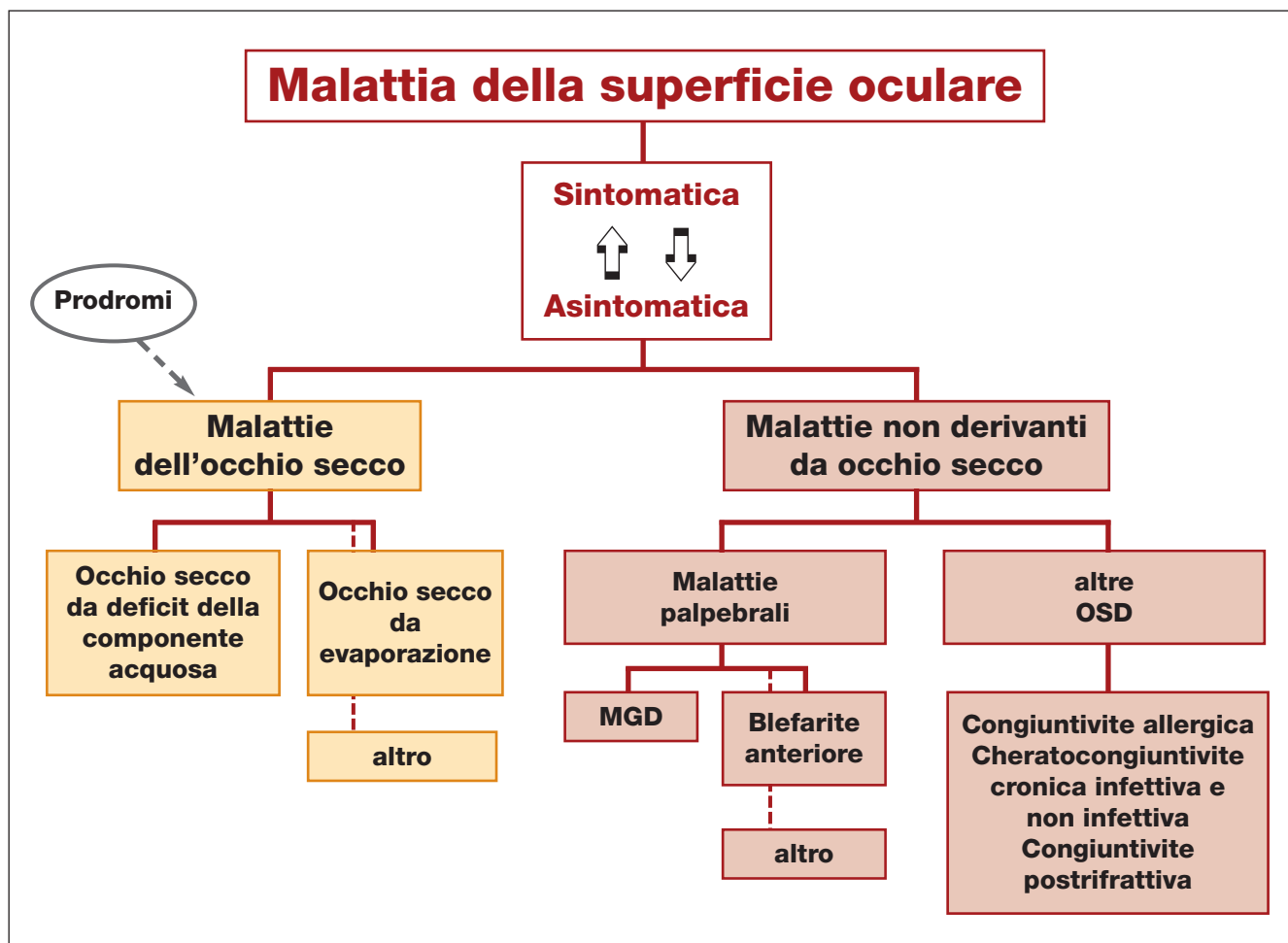


Figura 1. Illustrazione schematica della relazione tra l'occhio secco e altre forme di malattia della superficie oculare. La malattia della superficie oculare può essere sintomatica o asintomatica, ma i suoi vari sottogruppi possono coesistere e interagire. Quindi, un paziente può soffrire sia della forma di occhio secco da deficit della componente acquosa che della forma di occhio secco da eccessiva evaporazione, l'occhio secco sarà di conseguenza più grave rispetto alla malattia isolata. Inoltre, l'occhio secco può coesistere con la malattia non derivante dall'occhio secco. (Vedi il testo per ulteriori dettagli; vedi anche Capitolo 1: Definizione e Classificazione⁽¹⁾). OSD = Ocular surface disease; Malattia della superficie oculare; MGD = Meibomian gland dysfunction, Disfunzione delle ghiandole di Meibomio.

popolazione del test può essere stata classificata come sana o malata in base agli stessi test di cui si valuta l'efficacia. Analogamente, la performance di qualsiasi test «nuovo» può essere compromessa quando il test viene valutato in una popolazione di pazienti affetti da occhio secco la cui diagnosi è stata fatta utilizzando dei criteri non stabiliti. Quando gli studi sull'efficacia del test considerano la modalità del test di individuare gli individui sani o malati utilizzando un gruppo campione dal quale derivano i *cut-off* diagnostici, è possibile che si verifichi una più alta sensibilità e specificità rispetto a quella che si sarebbe ottenuta da un campione indipendente. Inoltre, data la natura multifattoriale dell'occhio secco, è probabile che l'efficacia dei test vari da studio a studio.

2. Bias da casistica (*Spectrum bias*)

Quando il campione in studio è formato da pazienti affetti da malattia molto lieve o molto grave, i risultati sono com-

promessi perché la gravità della malattia nel campione studiato è stata fortemente selezionata.

Sono state proposte alcune regole per stimare la performance dei test per la diagnosi dell'occhio secco riportata nella letteratura (Tab. 2).

1. Accettare i valori di efficacia su campioni da cui derivano i *cut-off* del test (come nella maggior parte dei rapporti).
2. Escludere i dati derivanti da studi con bias di selezione dovuti all'inclusione del test tra i criteri originali diagnostici dell'occhio secco (per evitare risultati di studi con alti falsi valori di specificità e sensibilità).
3. Per evitare il bias da casistica, i campioni di studio dovrebbero essere abbastanza ampi da includere una serie di pazienti con occhio secco con varie eziologie.
4. La scelta dei valori del *cut-off* per la diagnosi e la scelta del test stesso, a meno che non ci siano delle speciali ragioni fisiologiche, dovrebbe essere fatta consideran-

Tabella 2
Caratteristiche e attuali test per l'occhio secco

Test	Bibliografia	Valore di cut-off	Sensibilità (%)	FPR (%)	Specificità (%)	PPV*
Test singoli						
Questionari	†McMonnies ⁽⁷⁾	Any	98	3	97	85
Test del rosso fenolo	†Patel ⁽⁸⁾	≤10 mm	86	17	83	47
Rosa Bengala	†Goren ⁽⁹⁾	Any	25	10	90	31
Schirmer I	†Lucca ⁽¹⁰⁾	<5 mm/5 min	25	10	90	31
Schirmer I	†Farris ⁽¹¹⁾	<3 mm/5 min	10	0	100	100
Schirmer I	†Bijsterveld ⁽¹²⁾	<5,5 mm/5 min	85	17	83	47
Schirmer I	†Vitali ⁽¹³⁾	<10 mm/5 min	83	32	68	31
F BUT	†Vitali ⁽¹³⁾	<10 s	72	38	62	25
NIBUT	†Mengher ⁽¹⁴⁾	<10 s	83	15	85	49
TMS-BUT	†Goto ⁽¹⁵⁾	<5 s	98	37	63	32
Tasso di evaporazione	†Khanal ⁽¹⁶⁾	33 g/m ² /h	51	4	96	84
Altezza menisco	†Mainstone ⁽¹⁷⁾	≤0,35 mm	93	33	67	33
Raggio del menisco	†Yokoi ^(18,19)	≤0,25 mm	89	22	78	42
Indice film lacrimale	†Xu ⁽²⁰⁾	≤95	67	40	60	23
Tasso turnover lacrimale	†Khanal ⁽¹⁶⁾	12%/min	80	28	72	79
Osmolarità	†Farris ⁽²¹⁾	>312 MOsm/L	95	6	94	73
Osmolarità	†Tomlinson ⁽²²⁾	>316 MOsm/L	69	8	92	60
Osmolarità	‡Tomlinson ⁽²²⁾	>316 MOsm/L	59	6	94	63
Osmolarità	†Tomlinson ⁽²²⁾	>312 MOsm/L	66	16	84	42
Osmolarità	†Tomlinson ⁽²²⁾	>322 MOsm/L	48	1	99	89
Osmolarità	†Khanal ⁽¹⁶⁾	317 MOsm/L	78	22	78	86
Osmolarità	†Sullivan B ^{(23)§}	>318 MOsm/L	94	5	95	77
Dosaggio lisozima	†van Bijsterveld ⁽¹²⁾	dia <21.5 mm	99	1	99	95
Ferning test	†Norn ⁽²⁴⁾	Area <0,06 mm ² /μl	94	25	75	40
Lattoferrina	†Lucca ⁽¹⁰⁾	<90	35	30	70	17
Test combinati (paralleli)						
Sch + RB	†Farris ⁽²¹⁾	Qualsiasi/<1 mm/min	77	51	49	21
Sch + BUT	†Farris ⁽²¹⁾	<1 mm/min/<105	78	44	56	24
Sch + BUT + RB	†Farris ⁽²¹⁾	<1 mm/min/<105/Any	80	51	49	22
TTR + Evap + Osmol	†Khanal ⁽¹⁶⁾	<12%/>33/>317	100	34	66	81
Test combinati (serie)						
Sch + Osmol	†Farris ⁽²¹⁾	<1 mm/min; >312	25	0	100	100
Latto + Osmol	†Farris ⁽²¹⁾	>90; >312	35	0	100	100
TTR + Evap + Osmol	†Khanal ⁽¹⁶⁾	<12%; >33; >317	38	0	100	100
Funzioni discriminanti						
Osmol + Evap + Lipid	†Craig ⁽²⁵⁾	<0.4	96	13	87	56
TTR + Evap + Osmol	†Khanal ⁽¹⁶⁾	>-0.4	93	12	88	58

La tavola mostra l'efficacia di una serie di test, usati singolarmente o in combinazione, per la diagnosi dell'occhio secco. I test inclusi nella tavola sono quelli i cui valori di sensibilità e specificità sono disponibili in letteratura. I valori predittivi di questi test (positivo, negativo e di accuratezza generale) sono calcolati per una prevalenza del 15% di occhio secco nella popolazione di studio. I dati mostrati qui sono suscettibili ad errori sistematici; il bias di selezione si riferisce agli studi evidenziati in neretto, in questi, la misurazione del test era parte dei criteri iniziali che definiscono il campione di pazienti con occhio secco e il bias da casistica è presente negli studi (mostrati in tonalità più chiara) dove la popolazione di studio conteneva una vasta proporzione di casi gravi. Entrambe queste forme di errore sistematico possono condurre ad un aumento artificiale della sensibilità e della specificità del test. Nella maggior parte degli studi sopraelencati l'efficacia del test è stata dimostrata con i dati presi dal campione dal quale derivava il cut-off o il valore di riferimento per la diagnosi (indicato con †), questo può portare ad un aumento della specificità e della sensibilità nella diagnosi. Idealmente l'efficacia del test dovrebbe essere ottenuta in un campione indipendente di pazienti, questi dati sono dimostrati negli studi indicati con il simbolo ‡.

segue Tabella 2 - Caratteristiche e attuali test per l'occhio secco

Chiave per i simboli e abbreviazioni usati nella Tabella 2

*	Implica una prevalenza di occhio secco del 15% nelle popolazioni studiate.
†	Efficacia calcolata nello stesso campione da cui derivavano i cut-off.
‡	Efficacia calcolata in campioni indipendenti di pazienti.
§	Dati non pubblicati

Definizioni e abbreviazioni

BUT	Tempo di rottura film lacrimale
dia	Diametro del disco osservato con l' immunodiffusione radiale metodo Lactoplate
Evap	tasso di evaporazione del film lacrimale
F BUT	Tempo di rottura film lacrimale con fluoresceina
FPR	Tasso di Falsi positivi. La proporzione di soggetti sani identificata come positiva al test in maniera scorretta (Specificità: 100-FPR)
Latto	Analisi lattoferrina con il metodo Lactoplate
NIBUT	Tempo di rottura film lacrimale non invasivo
NPV	Valore predittivo di un risultato negativo
OA	Accuratezza generale dei risultati del test
PPV	Valore predittivo Positivo: la probabilità di riscontrare l'occhio secco nei soggetti con un risultato positivo del test
RB	Colorazione con Rosa Bengala
Bias di selezione	Errore sistematico in un esperimento causato dal metodo usato per selezionare i soggetti che si sottopongono al trattamento
Sensibilità	Grado di rilevazione: la proporzione dei pazienti con la malattia che hanno ottenuto un risultato positivo del test
Specificità	Proporzione di persone normali che hanno ottenuto un risultato negativo del test
Bias da casistica	Errore sistematico dovuto alle differenze nelle caratteristiche di diverse popolazioni p.es. sesso, età, gravità della malattia, che influenza la sensibilità e/o la specificità di un test
TMS-BUT	tempo di rottura del film lacrimale misurato con il Topographic Modeling System ⁽¹⁵⁾
TTR	tasso del turnover lacrimale, spesso misurato con il fluorofotometro (Fluorotron)

do le conseguenze della presenza di avere troppi falsi negativi o troppi falsi positivi. Generalmente in un test di *screening* per una condizione grave o estremamente rischiosa, sarebbe preferibile attuare un test ad alta sensibilità (alto grado di rilevazione) - con pochi falsi negativi - visto che la mancata diagnosi precoce potrebbe rivelarsi fatale. Nei test di *screening* di massa per condizioni meno gravi o per condizioni la cui diagnosi precoce è meno importante, sarebbe preferibile avere un'alta specificità per evitare un sovraccarico del sistema della sanità con troppi falsi positivi.

5. Per i test di *screening* dell'occhio secco, si suggerisce di massimizzare i valori di sensibilità e predittività di un test positivo (PPV, vedi di seguito), cioè, evitare falsi negativi dovuti ad «eccessiva diagnosi» dell'occhio secco attraverso la scelta di *cut-off*/test. Questo va bene quando il paziente deve essere ulteriormente valutato con altri test per infine giungere alla diagnosi di occhio secco. Tuttavia, il basso tasso di falsi negativi (scelta del

test o del *cut-off* che massimizza la sensibilità) dovrebbe essere bilanciato da un PPV accettabile.

6. Nei test diagnostici, ottimizzare l'accuratezza generale (*Overall Accuracy - OA*) e combinare questo con un'alta sensibilità e PPV.
7. Semplificare i confronti fra test di *screening* e diagnostici usando termini singoli e semplici per misurare l'efficacia del test.

C. Valutazione dei test usati per lo screening

L'obiettivo dello *screening* è la prevenzione e mira ad identificare le persone ad alto rischio di malattia. In un processo di *screening* è implicito che sia disponibile un trattamento che riduca la morbilità della malattia in maniera efficace in termini di costi.

Lo *screening* è stato definito, tra persone che non hanno richiesto cure mediche, come «l'applicazione sistematica di un test o un'indagine per identificare gli individui con un rischio sufficiente di un ... disordine tale da beneficiare di ulteriori in-

dagini o di... azione preventiva...»⁽²⁶⁾.

L'inclusione dei sintomi nella definizione dell'occhio secco comporta una scomoda implicazione nel contesto dello *screening*. Per identificare le persone a rischio di sviluppare la malattia o la cui malattia non è stata riconosciuta, lo *screening* è generalmente effettuato su individui asintomatici che non si sono presentati per una diagnosi; i pazienti sintomatici hanno già la malattia. Questo gruppo «a rischio» può essere rappresentato da soggetti asintomatici il cui background fisiopatologico favorisce lo sviluppo dell'occhio secco. È probabile che i valori della loro secrezione lacrimale, o della loro secrezione e diffusione lipidica delle ghiandole di Meibomio, non rientrino nella norma, per cui con il tempo questi pazienti passeranno ad uno stato di insufficienza lacrimale. Possono avere un film lacrimale instabile o possono trovarsi agli stadi iniziali della malattia (p.es. mostrare le caratteristiche non oftalmiche della sindrome di Sjogren primaria), la loro storia naturale indica quindi che svilupperanno l'occhio secco. I membri di questo gruppo potrebbero sviluppare l'occhio secco a causa di un numero di eventi biologici, farmacologici o ambientali, cioè, cambiamenti ambientali, uso di farmaci, esposizione ad aria o vento forte, fattori irritanti, bassa umidità e alte temperature. L'esposizione a questi fattori può produrre i sintomi dell'occhio secco in un gruppo a rischio più facilmente rispetto a soggetti considerati non a rischio.

I soggetti a rischio possono essere identificati dai «test di stress» alcuni dei quali sono inclusi negli schemi dei test che accompagnano questo rapporto e/o sono accessibili presso il sito www.tearfilm.org. Se questi test debbano o possano fare parte di un «programma di *screening*» oppure no, dipende dal rapporto costi-benefici. Uno di questi benefici potrebbe essere quello di identificare l'idoneità degli individui a lavorare in particolari ambienti o di dare delle risposte riguardo le modifiche ambientali per evitare l'induzione della malattia sintomatica.

Per essere di valore, un test di *screening* dovrebbe essere semplice, efficace, applicabile ad una popolazione definibile e con un buon rapporto costo/beneficio.

In un efficace programma di *screening*, un test positivo porta ad un test diagnostico che, se positivo, conduce alla conseguente terapia. Laddove sono richiesti una serie di test per giungere a una diagnosi definitiva e iniziare un trattamento efficace, è possibile valutare la *performance* della combinazione dei test. Questo può includere una serie di test di *screening* seguiti da uno o più test diagnostici, alcuni dei quali possono essere effettuati simultaneamente per risparmiare tempo.

La *performance* dello *screening* (efficacia) di un test può essere valutata secondo tre parametri: 1) Sensibilità o Tasso di rilevamento (*Detection Rate - DR*), 2) Tasso di Falsi Positivi (*False-Positive Rate - FPR*, la specificità è: $100 - FPR$) e 3) le probabilità di effettiva malattia degli individui con un risultato positivo del test (*Odds of being Affected in those with a Positive test Result - OAPR*) (lo stesso del PPV, se espresso in termini di probabilità). Prima di adottare un test, dovrebbero essere disponibili le valutazioni di tutte e tre le componenti.

La relazione tra membri della popolazione affetti e non affetti e il risultato del test può essere rappresentato in una tabella (Tab. 3).

Il *Tasso di Rilevamento* (DR) è la percentuale degli individui affetti con un test risultato positivo. Il tasso è anche definito con il termine sensibilità del test. Il DR deve essere stimato utilizzando i valori presi da una serie continua di pazienti con la malattia, senza omissioni.

$$DR = \frac{a}{a+c}$$

Il *Tasso di Falsi Positivi* (FPR) è la percentuale degli individui non affetti in una popolazione il cui test è risultato positivo. L'FPR è generalmente valutato su una vasta serie di individui apparentemente non affetti.

$$FPR = \frac{b}{b+d}$$

L'FPR, sottratto a 100, è noto come la *specificità* del test.

Il DR e l'FPR rappresentano le caratteristiche chiave di un test. Entrambi sono necessari per la valutazione dell'efficacia.

Tabella 3
Relazione tra i membri di popolazione affetti o non affetti e risultato del test

		Presenza della malattia		Somma	Popolazione
		Sì	No		
Risultati diagnostici del test	Positivo +	a	b	a+b	= totale positivo
	Negativo -	c	d	c+d	= totale negativo
Totali		a+c = totale individui effettivamente affetti da malattia		b+d = totale individui non affetti da malattia	
				a+b+c+d	= popolazione totale

cia di un test. Il test ideale avrà un alto DR e un basso FPR (cioè alta specificità).

I DR e gli FPR di una serie di test usati nella diagnosi dell'occhio secco sono presentati nella *Tabella 2*.

Il terzo parametro dipende dalla prevalenza della malattia nella popolazione esaminata. Si tratta della probabilità di effettiva malattia negli individui con un risultato positivo del test (OAPR [o PPV]).

E' un valore di probabilità, p.es. 1:3 o 1:100, ecc. Può anche essere espresso in termini di percentuale (che in questi casi sarebbe: $\frac{1}{4} \times 100 = 25\%$, o $\frac{1}{101} \times 100 = 0,99\%$).

$$OAPR = \frac{a}{a+b}$$

D. Valutazione dei test usati per la diagnosi

I test diagnostici sono applicati a pazienti sintomatici e asintomatici per ottenere una diagnosi e per escluderne altre. La formulazione di una diagnosi può avere molte funzioni, la più importante è quella di offrire l'opportunità di una terapia. La terapia può migliorare i sintomi di una malattia, ritardarne la progressione o curarla. Giungere ad una diagnosi, in relazione alla storia naturale e alla prognosi della malattia, è importante sia per il paziente che per il medico. Inoltre una diagnosi può escludere la presenza di altre temute malattie ed escludere altri tipi di terapia.

1. Selezione di un valore di esclusione

I dati dei test possono essere qualitativi (di categoria, p.es. con o senza epifora), semi-quantitativi (ordinali, p.es. catalogati secondo la colorazione della cornea), o quantitativi (continui, p.es. il risultato del test di Schirmer in mm, o la pressione intraoculare).

Per un test che offre dati continui, è più giusto selezionare un valore di *cut-off* per discriminare i soggetti affetti e non affetti da malattia. Questo può comportare un bilanciamento tra DR e FPR, secondo la distribuzione dei valori del test tra questi due gruppi. Il DR e l'FPR dipendono da valori di *cut-off* selezionati, questo è influenzato dalla sovrapposizione dei valori tra i soggetti affetti e quelli non affetti. Per esempio: se non c'è sovrapposizione di valori tra i soggetti affetti e quelli non affetti, allora il *cut-off* si troverà tra i due gruppi di dati. Tuttavia, quando si verifica una sovrapposizione di valori, come spesso accade, il *cut-off* deve essere scelto in prossimità della sovrapposizione. La teoria sulla scelta di un *cut-off* è illustrata nella *Figura 2 a e b*, che rappresentano la situazione di una malattia ipotetica nella quale la variabile del test è maggiore nella popolazione affetta rispetto a quella della popolazione non affetta⁽²⁷⁾. Un esempio potrebbe essere il grado di colorazione.

Quando le distribuzioni sono presentate in questo modo, allora l'area a destra del *cut-off*, sotto la curva «non affetti», fornisce l'FPR mentre l'area a destra del *cut-off* sotto la

curva «affetti» il DR. Se il *cut-off* si sposta verso destra (*Fig. 2 b*), si riduce sia l'FPR che il DR.

2. Il rapporto di probabilità

Un metodo utile per esprimere l'interazione del DR e dell'FPR si ottiene calcolando il rapporto di probabilità (*Likelihood Ratio - LR*), che sarebbe il rapporto tra queste aree. L'LR è la misura del numero di probabilità in più che hanno gli individui con risultati positivi di sviluppare la malattia rispetto agli individui che non sono stati testati. Un test di *screening* ben riuscito dovrebbe avere un LR che varia da 5 a 25.

3. Il calcolo dell'OAPR

L'OAPR è un valido parametro che rappresenta la media della possibilità di essere affetto per tutti gli individui che hanno ottenuto un risultato positivo al test. Esprime la differenza tra il numero dei veri positivi e il numero dei falsi positivi. Per una determinata popolazione, gli OAPR di test diversi per la stessa condizione possono essere paragonati direttamente tra loro. Ci sono due modi per cal-

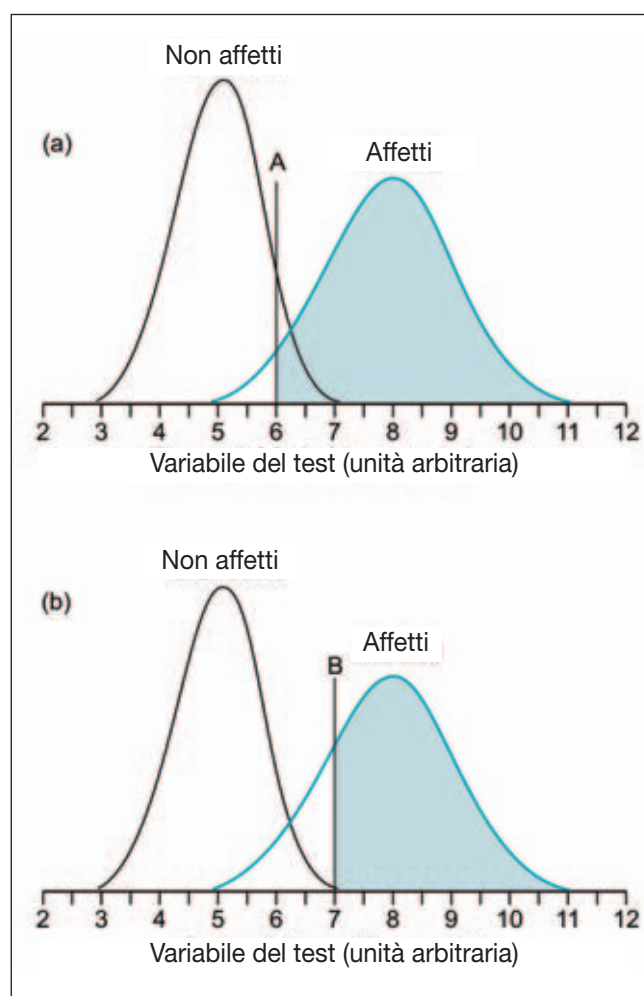


Figura 2. Viene illustrato il modo in cui la selezione del valore di *cut-off* influenza FPR e DR. Per ulteriori dettagli vedere testo.

colare l'OAPR (gli esempi sono presi da Wald⁽²⁶⁾ e Wald e Cuckle⁽²⁷⁾).

Il primo metodo utilizza un diagramma di flusso per esaminare la performance del test.

Considerando il numero totale degli individui identificati come positivi attraverso un test in una popolazione definita, una parte sarà di veri positivi (determinata dal DR del test), e i restanti saranno falsi positivi (determinati dall'FPR). L'OAPR è il rapporto fra questi due numeri, cioè $OAPR = \text{Veri Positivi} : \text{Falsi Positivi}$.

Occorre notare che l'OAPR è influenzato dalla prevalenza della condizione nella popolazione studiata.

Se il test presenta un DR dell'80% e un FPR del 3% allora nella popolazione ci saranno 160 veri positivi ($80/100 \times 200$) e 2994 falsi positivi ($3/100 \times 99,800$). L'OAPR può essere quindi calcolato nel seguente modo:

$$OAPR = \frac{\text{Numero di veri positivi} = 160}{\text{Numero di falsi positivi} = 2994} = 1:19$$

Il PPV equivalente è del 5% [cioè, $1/1 + 19 = 1/20 = 5\%$] (Figura 3 a).

Con la stessa percentuale di DR e FPR, ma una prevalenza del 1:1000, avremo 100 affetti e 99,900 non affetti.

In questo caso il test identifica 80 veri positivi e ($3/100 \times 99,900 =$) 2997 falsi positivi, con un OAPR due volte più alto dell'esempio precedente

$$OAPR = \frac{\text{Numero di veri positivi} = 80}{\text{Numero di falsi positivi} = 2997} = 1:37$$

Si può notare che l'OAPR è direttamente proporzionale alla prevalenza (Fig. 3 b). Il secondo metodo per calcolare l'OAPR utilizza il rapporto di probabilità. Per una data popolazione, l'OAPR può essere calcolato moltiplicando l'LR per la prevalenza della malattia (espressa in probabilità), cioè, $OAPR = LR \times \text{Prevalenza}$ [p.es. 1:1000; 1: 2000].

Nell'esempio mostrato nella Figura 4 a, con un cut-off a 7, il DR è pari all'80%, e l'FPR all'1%. In questo caso l'LR è ($80\%/1\%$) = 80, e se la prevalenza della malattia è 1 per 1000 (cioè, una probabilità di 1:999 o quasi la stessa di 1:1000), allora:

$$OAPR = 80 \times 1:1000 = 80:1000 = 1:12.5$$

I due metodi per calcolare l'OAPR sono applicabili a gruppi di individui e quindi rilevanti per la sanità pubblica. E' possibile inoltre calcolare l'OAPR di un individuo con un particolare risultato positivo, come viene illustrato nella Figura 4 b. In questa situazione, l'LR di quell'individuo è dato dall'altezza della curva di distribuzione della popolazione affetta al punto del loro valore nel test, diviso l'altezza della curva di distribuzione della popolazione non affetta allo stesso punto. Nell'esempio illustrato in precedenza, dove il valore del test è stato stabilito arbitrariamente a 7 unità, il rapporto di LR è $a/b = 12/1 = 12$. Bis-

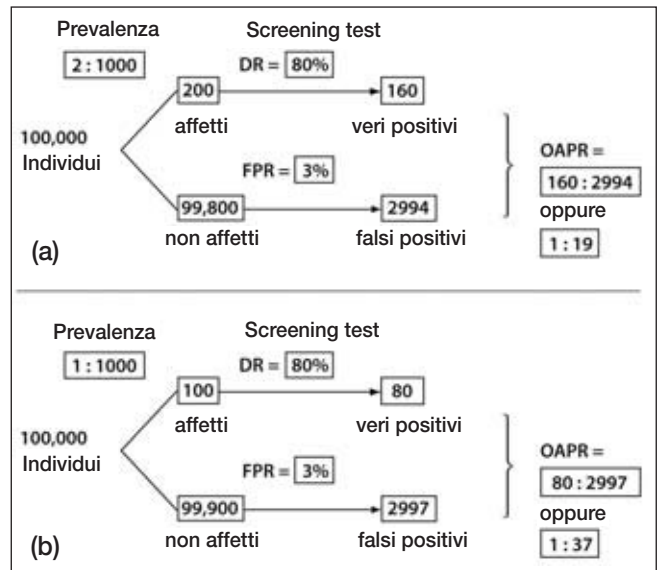


Figura 3. Influenza della prevalenza della malattia sull'OAPR. Per ulteriori dettagli vedere testo.

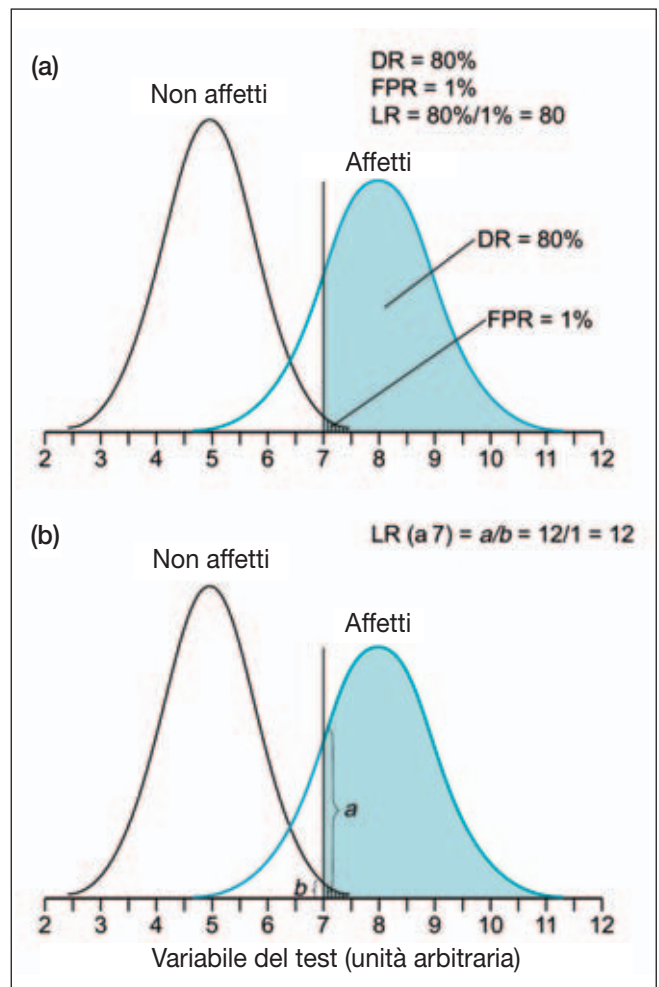


Figura 4. Calcolo dell'OAPR attraverso il rapporto di probabilità. (a) Per un gruppo, (b) per un individuo. Per ulteriori dettagli vedere testo.

gna notare che anche le unità verticali sono arbitrarie. Quindi, l'OAPR per quell'individuo sarà:

$$\text{OAPR} = \text{LR} \times \text{Prevalenza in probabilità [p.es. 1:1000]} \\ = 12 \times 1:1000 = 12: 1000 / 12 = 1: 83$$

VII. UN PROTOCOLLO PER VALUTARE I TEST DIAGNOSTICI DELL'OCCHIO SECCO

Il seguente protocollo è suggerito come modello per la valutazione dei test diagnostici per l'occhio secco. Le indicazioni del protocollo suggeriscono che:

1. Il test diagnostico debba essere applicato ad un campione di studio di soggetti normali e pazienti con occhio secco definito dai sintomi e dai test oftalmologici «tradizionali»: Schirmer I, tempo di rottura del film lacrimale (TBUT) e colorazione della superficie oculare.
2. Una volta determinati i valori ottenuti dal nuovo test diagnostico nei due campioni, verranno compilati i dati di distribuzione della frequenza, e si stabilirà, nell'intersezione delle due curve di frequenza, un valore di *cut-off*, per distinguere gli affetti dai non affetti.
3. La sensibilità, la specificità, i valori pronostici di un risultato positivo e negativo e l'accuratezza generale del test saranno determinati in base a questo valore di *cut-off*.
4. Si potranno poi analizzare una serie di valori diversi di *cut-off* per l'analisi statistica del test, creando la curva ROC (*Receiver-Operator Characteristic*) per massimizzare la sensibilità e la specificità del test diagnostico.
5. Il valore di *cut-off* proposto e quindi determinato per il test sarà allora valutato per la sua efficacia su un nuovo campione indipendente di pazienti normali e affetti da occhio secco. Potrebbe essere necessario un processo iterativo per arrivare a stabilire un valore finale di *cut-off*.

Questo approccio dovrebbe fornire la migliore valutazione della performance del test.

VIII. RACCOMANDAZIONI DEL SOTTOCOMITATO METODOLOGIA DIAGNOSTICA: I TEST PREFERITI PER LO SCREENING E LA DIAGNOSI

Le seguenti raccomandazioni sono basate su quanto detto in precedenza e sui dati dei test presentati nella *Tabella 2*. Si ricorda ai lettori che quando si mette in atto un gruppo di test, questi dovrebbero essere eseguiti nella sequenza che meglio preserva la loro integrità (*Tab. 4*).

I test discussi di seguito sono presentati considerando questo fattore.

A. Test attuali

Per quasi mezzo secolo, un gruppo di quattro test diagnostici è stato utilizzato universalmente per valutare i sintomi, la stabilità lacrimale, la colorazione della superficie oculare e la secrezione lacrimale riflessa.

1. Questionari sui sintomi

Nel tempo sono stati sviluppati vari questionari sui sintomi per la diagnosi dell'occhio secco, sugli studi epidemiologici e sulle sperimentazioni controllate randomizzate (RCT). Questi questionari sono stati convalidati e sono disponibili per l'uso. I più importanti sono stati riassunti nel corso di questo rapporto e si è dato particolare rilievo alla necessità di riproducibilità e alla capacità di misurare la gravità e il cambiamento (grado di «risposta») della malattia⁽²⁸⁾.

Questi questionari studiano, in base alla loro lunghezza e struttura, i diversi aspetti della malattia dell'occhio secco in stadi differenti: dall'esclusiva diagnosi, all'identificazione di fattori che concorrono all'insorgenza della malattia o che influenzano la qualità della vita. Il tempo per gestire un questionario può influenzare la scelta del questionario per uso clinico. Considerando questo, nella *Tabella 5* è elencato il numero di domande presenti nei vari questionari.

Questi questionari sono stati convalidati in diversi campi e differiscono nel grado in cui i sintomi dell'occhio secco sono valutati in correlazione con i segni dell'occhio secco. Per esempio queste correlazioni sono considerate dal *Questionario dell'Occhio Secco* (DEQ) di Begley et al.⁽³⁴⁾, ma non dal questionario sviluppato da Schein et al.⁽³⁰⁾, o, più ampiamente, nello studio di McCarty et al.⁽³⁶⁾.

Il Sottocomitato Metodologia Diagnostica ha concluso che la gestione di un questionario strutturato offre un'eccellente opportunità per controllare i pazienti potenzialmente affetti da occhio secco. Il tempo clinico può essere utilizzato in maniera più efficace usando staff ausiliario addestrato per la somministrazione dei questionari. La selezione di un questionario specifico dipenderà da fattori pratici, come la disponibilità dello staff e anche l'uso che si intende fare dei dati raccolti, p.es. se saranno utilizzati esclusivamente per la diagnosi, per il reclutamento, per una sperimentazione clinica o per fornire un'indicazione al trattamento⁽¹⁾.

I questionari riguardanti la sintomatologia dovrebbero essere utilizzati in combinazione con delle misure cliniche oggettive, per lo stato dell'occhio secco, come illustrato di seguito.

2. Valutazione della colorazione della superficie oculare

In alcuni paesi, durante le sperimentazioni cliniche, è ormai pratica comune valutare la colorazione della cornea utilizzando la fluoresceina e la colorazione della congiuntiva attraverso il verde lissamina⁽³⁷⁾. E' comunque possibile rilevare e misurare la colorazione sulla cornea e sulla congiuntiva, usando solo la fluoresceina, se l'esame è effettuato attraverso un filtro di barriera giallo (p.es. Wratten 12)⁽³⁸⁾.

Al giorno d'oggi sono in uso tre sistemi per quantificare la colorazione della superficie oculare, il sistema van Bijsterveld⁽¹²⁾, il sistema Oxford⁽³⁷⁾ e una versione standardizzata

Tabella 4 A
Sequenza di test utilizzata nella valutazione dell'occhio secco, in base alla categoria

Gruppo	Valutazione	Tecnica
A	Storia clinica	Questionario
	Sintomi, es. occhio secco	Questionario di sintomi
B	Tasso evaporazione	Evaporimetria
C	Stabilità lacrimale	TFBUT (o NIBUT) non invasivo
	Spessore componente lipidica lacrimale	Interferometria
	Volume/raggio menisco lacrimale	Meniscometria
D	Osmolarità; lisozima; lattoferrina	Campione lacrimale
E	Stabilità lacrimale	BUT Fluoresceina
	Danno superficie oculare	Valutazione colorazione fluoresceina; verde lissamina
	Volume, altezza menisco	Profilo del menisco
	Turnover secrezione lacrimale	Fluorimetria
F	Livello sostanza lipidica occasionale sul margine palpebrale	Meibometria
G	Indice volume lacrimale	Test rosso fenolo
H	Secrezione lacrimale	Schirmer I con anestesia
	Secrezione lacrimale	Schirmer I senza anestesia
	Secrezione lacrimale «riflessa»	Schirmer II (con stimolazione nasale)
I	Segni di MGD	Palpebra (Morfologia ghiandola di Meibomio)
J	Funzione ghiandole di Meibomio	Espressione MG
		Espressibilità delle secrezioni
		Volume
	Fisiochimica del Meibomio	Qualità
K	Danno superficie oculare	Chimica della sostanza lipidica
L	Tessuto del Meibomio	Colorazione rosa Bengala
		Meibografia

Da: Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. Ocul Surf 2003: 107-26.

Il grado di invasività aumenta da A ad L. Bisognerebbe lasciare degli intervalli tra i test. I test selezionati dipendono dalle strutture, dalla fattibilità e da fattori operativi.

Tabella 4 B
Una sequenza pratica di test

Storia clinica

Questionario sintomi

BUT fluoresceina

Valutazione colorazione superficie oculare con fluoresceina/ filtro giallo

Test Schirmer I senza anestesia, o I con anestesia, e/o Schirmer II con stimolazione nasale

Morfologia palpebra e ghiandole del Meibomio

Espressione ghiandole del Meibomio

Altri test possono essere aggiunti secondo la disponibilità

Altre informazioni sono disponibili al DEWS web site, nella sezione intitolata «A sequence of tests».

Da: Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. Ocul Surf 2003:107-26.

Tabella 5
Questionari sui sintomi attualmente in uso

Rapporto	Domande proposte	Bibliografia
Womens' Health Study (WHS)	3	Schaumberg et al. ⁽²⁹⁾
Classificazione Internazionale di Sjogren	3	Vitali et al. ⁽⁶⁾
Schein	6	Schein et al. ⁽³⁰⁾
McMonnies	12	McMonnies and Ho. ⁽³¹⁾
OSDI	12	Schiffman et al. ⁽³²⁾
CANDEES	13	Doughty et al. ⁽³³⁾
Dry Eye Questionnaire (DEQ)	21	Begley et al. ⁽³⁴⁾
IDEEL (3 moduli, 6 scale)	57	Rajagopalan et al. ⁽³⁵⁾

del sistema NEI/Industry Workshop⁽³⁾ - p.es. la versione sviluppata per lo studio CLEK e usata nella valutazione dei metodi clinici per la diagnosi dell'occhio secco (*Appendici 5 e 6*)⁽³⁸⁾. I sistemi Oxford e CLEK utilizzano una più ampia gamma di punteggi rispetto al sistema van Bijsterveld, dando spazio al rilevamento dei cambiamenti minori in una sperimentazione clinica. Il sistema CLEK, che valuta le varie zone della cornea, ha il vantaggio di segnalare la colorazione sull'asse visivo, fornendo l'opportunità di mettere in relazione i cambiamenti della superficie con quelli della funzione visiva. Non è stato pubblicato alcuno studio per indicare che un sistema di valutazione sia migliore di un altro, ma è stata valutata l'interconversione dei rilevamenti del sistema van Bijsterveld e del sistema Oxford in uno studio comparativo non pubblicato (J. Smith, comunicazione personale).

La selezione di un *cut-off* diagnostico per il reclutamento in una sperimentazione clinica è influenzata dalla necessità di identificare un punteggio sufficientemente alto per poter dimostrare una risposta al trattamento, ma sufficientemente basso da permettere il reclutamento dei soggetti adeguati. Alcuni hanno utilizzato il *cut-off* di van Bijsterveld ≥ 3 nel reclutamento dei pazienti con occhio secco per gli studi clinici. Per la diagnosi dell'occhio secco in un contesto di sindrome di Sjogren, il *cut-off* ≥ 4 derivava dagli studi fatti dal gruppo di consenso America - Europa in un ampio studio multicentrico⁽⁶⁾.

3. Stabilità del film lacrimale - Tempo di rottura del film lacrimale (TFBUT)

I dettagli della performance del test sono indicati nell'*Appendice 7*, si sottolinea inoltre la necessità dell'applicazione di un volume standard di fluoresceina e dell'uso di un filtro di barriera giallo per incrementare la visibilità della rottura del film lacrimale fluorescente. Il *cut-off* del TFBUT stabilito per la diagnosi dell'occhio secco è < 10 secondi sin dal rapporto di Lemp e Hamill nel 1973⁽³⁹⁾. Più recentemente, i valori compresi tra ≤ 5 e < 10 secondi sono

stati adottati da molti Autori, probabilmente basati sul rapporto del 2002 di Abelson et al.⁽⁴⁰⁾, che suggeriva che il *cut-off* scende a < 5 secondi quando piccole quantità di fluoresceina vengono instillate durante lo svolgimento del test (p.es. utilizzando 5 μ l di 2,0% fluoresceina - molte sperimentazioni cliniche adottano l'uso di piccoli volumi di colore). Attualmente non ci sono dati di sensibilità e specificità a supporto di questa scelta e la popolazione di studio non è stata ancora definita. La valutazione di questo tipo di dati sarebbe un valido approfondimento per la letteratura. Selezionando un *cut-off* al di sotto di < 10 secondi la sensibilità del test tenderebbe a diminuire e aumenterebbe la sua specificità.

4. Flusso lacrimale riflesso - Test di Schirmer

Il punteggio del test di Schirmer (misura della porzione bagnata dopo 5 minuti) è in genere considerato una variabile continua, ma è più propriamente definito una variabile pseudocontinua, dato che i valori del test (quantità di striscia bagnata) sono generalmente presi dal numero intero o dalla metà del numero intero più vicino piuttosto che da frazioni continue di un millimetro.

Il test di Schirmer senza anestesia è un test ampiamente standardizzato che è attualmente eseguito invitando il paziente a chiudere gli occhi (*Appendice 8*)⁽⁶⁾. Si registra un'ampia variazione a seconda del soggetto, del giorno e della visita; ma la variazione e il valore assoluto diminuiscono nell'occhio secco per una riduzione di produzione lacrimale, probabilmente dovuta alla diminuzione del riflesso all'insufficienza lacrimale. Il *cut-off* diagnostico utilizzato in passato era $\leq 5,5$ mm in 5 minuti, basato sullo studio van Bijsterveld^(12,41) mentre gli studi di Pflugfelder et al.^(42,43) e altri hanno utilizzato ≤ 5 mm. Recentemente, molti Autori e sperimentatori clinici hanno adottato un *cut-off* < 5 mm nonostante non sia ancora chiaro il fondamento di questo cambiamento. Abbassando il *cut-off* diminuisce il tasso di rilevamento (sensibilità) ma aumenta la specificità del test. Lo studio van Bijsterveld, aveva problemi sistematici

di selezione per cui sarebbe necessario perfezionare questo valore, attraverso studi adeguati (vedi sopra). Nel frattempo, è auspicabile effettuare il test di Schirmer utilizzando un *cut-off* ≤ 5 mm in 5 minuti.

5. Osmolarità lacrimale

La misurazione dell'osmolarità lacrimale nella diagnosi dell'occhio secco è ben definita, ed è interessante sotto vari punti di vista. È importante valutare un parametro che sia direttamente coinvolto nel meccanismo dell'occhio secco. L'iperosmolarità lacrimale può ragionevolmente essere considerata come una caratteristica che definisce la condizione della «secchezza della superficie oculare»⁽¹⁾. Inoltre, in molti studi, come illustrato nella *Tabella 2*, il valore del *cut-off* diagnostico per l'osmolarità è stato stabilito in base a una metodologia adeguata, usando un campione indipendente di pazienti con occhio secco. Possiamo dire quindi che il valore *cut-off* raccomandato di 316 mOsm/l è stato convalidato⁽²²⁾.

Nel passato, nonostante la misura dell'osmolarità lacrimale fosse stata proposta come uno «standard ideale» nella diagnosi dell'occhio secco⁽¹¹⁾, la sua utilità generale in

quanto test è stata ostacolata dalla necessità di un supporto tecnico di esperti; per cui, il suo uso è stato confinato a un piccolo numero di laboratori specialistici. Questo test diventerà più fattibile grazie all'imminente disponibilità di nuove tecnologie che lo renderanno più accessibile (vedi sotto)^(23,45).

6. Test combinati attualmente in uso

In vari RCT, diversi Autori hanno adottato approcci differenti per il reclutamento dei pazienti con occhio secco su una base costituita *ad hoc*, generalmente includendo soggetti che potessero soddisfare i criteri di inclusione tra cui un sintomo o più sintomi insieme associati a uno o più segni positivi (p.es. un test TFBUT positivo, colorazione, o test di Schirmer).

Il miglior esempio dell'uso convalidato di una combinazione di test per la diagnosi nell'occhio secco è fornito dai criteri di classificazione del gruppo di consenso America-Europa⁽⁶⁾. Questi criteri richiedono prove per ogni singolo sintomo e segno oculare per la diagnosi dell'occhio secco come componente della sindrome di Sjogren, come riassunto nella *Tabella 6*.

Tabella 6
Criteri di classificazione internazionale per le manifestazioni oculari della sindrome di Sjogren

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

1. Ha fastidi agli occhi giornalieri e persistenti da più di 3 mesi?
2. ha una sensazione ricorrente di sabbia o granuli negli occhi?
3. Usa dei sostituti lacrimali più di 3 volte al giorno?

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

1. ha la sensazione di avere la bocca secca quotidianamente da più di 3 mesi?
2. Da adulto ha osservato ricorrenti o persistenti gonfiori delle ghiandole salivari?
3. Beve spesso dei liquidi per aiutare la deglutizione di cibo secco?

III. Segni oculari: evidenza oggettiva del coinvolgimento oculare definito da un risultato positivo ad almeno uno dei seguenti due test:

1. Test di Schirmer I, eseguito senza anestesia (≤ 5 mm in 5 minuti).
2. Colorazione rosa bengala od altre colorazioni (≥ 4 secondo il sistema di valutazione di van Bijsterveld).

IV. Istopatologia: scialoadenite linfocitica focale nelle ghiandole salivari minori, valutata da un esperto istopatologico, con un focus score ≥ 1 , definito come un numero di fochi linfocitici (adiacenti agli acini normali e che contengono più di 50 linfociti) per 4 mm² di tessuto ghiandolare.

V. Coinvolgimento ghiandole salivari: evidenza oggettiva del coinvolgimento delle ghiandole salivari definito con un risultato positivo di almeno uno dei seguenti test diagnostici:

1. Flusso salivare non stimolato ($\leq 1,5$ ml in 15 minuti).
2. Scialografia parotidea con presenza di scialectasia diffusa (configurazione maculata, cavitaria o distruttiva) senza evidenza di ostruzione dei principali dotti.
3. Scintigrafia salivare con assunzione ritardata, ridotta concentrazione e/o escrezione ritardata del tracciante.

VI. Autoanticorpi: presenza nel siero dei seguenti anticorpi:

1. Anticorpi anti-Ro (SSA) o anti-La (SSB) o entrambi

Ristampato con l'autorizzazione 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;1:554-558.

B. Test Futuri

Guardando al futuro e basandosi sui dati ad oggi disponibili (Tab. 2), l'uso di vari test, da soli o in combinazione, può essere considerato come un approccio aggiuntivo per il rilevamento e la diagnosi dell'occhio secco. I test in oggetto sono riassunti brevemente di seguito.

1. Test di screening per la malattia dell'occhio secco

I test di *screening* dovrebbero massimizzare la sensibilità e «l'eccessiva diagnosi dell'occhio secco». Questi test includono singole misurazioni dell'altezza del menisco (tramite la tecnologia adeguata), del ferning lacrimale o combinazioni parallele del tasso di turnover lacrimale (TTR) + evaporazione + osmolarità, o combinazioni ben valutate (da analisi discriminanti di funzione) di osmolarità + evaporazione + classificazione lipidica o TTR.

Dato che un test di *screening* dovrebbe essere rapido e semplice, sarebbe meglio misurare l'altezza o il raggio del menisco.

2. Test diagnostici per la malattia dell'occhio secco

I test diagnostici dovrebbero combinare alta accuratezza generale e buona sensibilità. Come già notato in precedenza, la misurazione dell'osmolarità lacrimale potrebbe risultare il test oggettivo più importante nella diagnosi della malattia dell'occhio secco. In alternativa si possono considerare i test di screening (combinazione parallela di TTR + evaporazione + osmolarità, o la combinazione valutata (da analisi discriminanti di funzione) di osmolarità + evaporazione + classificazione lipidica o TTR.

I test candidati più efficaci sono complessi e non facilmente applicabili dal punto di vista clinico. Questo potrebbe suggerire il TFBUT non invasivo come un'alternativa clinica.

Alcune combinazioni di test relativi all'occhio secco sono stati utilizzati per valutare il rischio di intolleranza alle lenti a contatto in pazienti che si presentavano per la prova di lenti a contatto idrogel^(1,44).

C. Tecnologie emergenti

Lo scopo di questa sezione è quello di rivedere quelle tecnologie diagnostiche che si dimostrano promettenti per il miglioramento della nostra capacità di studiare, monitorizzare o diagnosticare la malattia dell'occhio secco in futuro. Molte di queste tecnologie sono descritte negli schemi di test diagnostici e alcune sono ancora allo stato embrionale. Questi test sono dei prototipi e sono utilizzati dai ricercatori nei loro studi. Alcuni non possono essere utilizzati in ambiente clinico perché troppo dispendiosi e non facili da utilizzare. Un particolare interesse è rivolto verso quelle tecnologie che potrebbero essere adattate per l'uso clinico quotidiano. I test discussi qui sono riassunti nella Tabella 7. Le nuove tecnologie si trovano oggi a vari stadi di sviluppo. Alcune sono elaborazioni di vecchie tecnologie e altre sono assolutamente innovative.

La maggior parte delle tecnologie testano l'occhio in un determinato modo, ed è utile considerare se questo processo sia non invasivo, minimamente invasivo o invasivo. Il campionamento delle lacrime, una tecnica non, o minimamente, invasiva è più interessante in quanto rileva i dati della superficie dell'occhio senza indurre una significativa lacrimazione riflessa. La lacrimazione riflessa è stata considerata il maggior ostacolo per l'interpretazione dei dati derivanti dalla componente acquosa delle lacrime sin dai tempi delle prime ricerche sulle lacrime.

Esistono degli evidenti vantaggi nel rilevare i dati che rappresentano lo stato di equilibrio dinamico, sia che siano dati di natura fisiologica che patologica.

Il problema della lacrimazione riflessa ha, ovviamente, influenzato in larga parte l'interpretazione dei dati della composizione lacrimale. Per questa ragione, le tecniche che forniscono informazioni sul film lacrimale attraverso l'elaborazione della luce riflessa o di immagini provenienti dalla superficie del film lacrimale sono di particolare interesse in quanto rappresentano «l'effettivo» stato della superficie oculare. Tra queste tecniche troviamo l'interferometria, la meniscometria, la videotopografia ad alta velocità e la tomografia a coerenza ottica (OCT). Alcune di queste tecniche offrono l'opportunità di fornire in maniera interattiva dei dati ad un sistema di rilevamento, permettendo l'elaborazione del comportamento dinamico del film lacrimale. Allo stesso modo, il rilevamento delle immagini delle cellule e di altri materiali nella superficie oculare sembra rappresentare un'opportunità per monitorare l'equilibrio dinamico.

È opinione del Sottocomitato di Metodologia Diagnostica che l'accesso all'equilibrio dinamico presenti problemi di campionamento (p.es. campionamento di cellule o mucine dalla superficie oculare attraverso la citologia ad impressione o la citologia a *brush*), infatti il campione fornisce un dato istantaneo dell'equilibrio dinamico. Ci potrebbero essere inoltre dei problemi nell'interpretazione del campione a causa della natura variabile e parziale della procedura di campionamento. Questi problemi possono essere gestiti parzialmente grazie alla standardizzazione. Inoltre, malgrado questo campionamento possa fare «un'istantanea» dell'equilibrio dinamico, queste procedure (cioè, citologia ad impressione), essendo invasive, influenzeranno i successi eventi di campionamento. Quindi potrebbe essere necessario collocarlo alla fine di una serie di test.

Secondo le nostre aspettative, è probabile che il campionamento dei lipidi di Meibomio rifletta la condizione di equilibrio dinamico delle ghiandole di Meibomio al momento della raccolta. Qui si incontrano altri tipi di difficoltà; p.es. il materiale è tutto di natura presecretoria e, quindi, non riflette completamente la natura dei lipidi distribuiti nel film lacrimale, e in caso di disfunzione delle ghiandole di Meibomio, è probabile che il materiale

Tabella 7
Un elenco selezionato di alcune tecnologie emergenti

Invasività	Commento	Bibliografia
Non invasivo	Questionario sui sintomi (<i>vedi anche Tabella 2</i>)	
	Schein	Schein et al. ⁽³⁰⁾
	OSDI	Schiffman et al. ⁽³²⁾
	DEQ	Begley et al. ⁽³⁴⁾
	IDEEL	Rajagopalan et al. ⁽³⁵⁾
	Valutazione dell'utilità	Buchholz et al. ⁽⁴⁵⁾
Non/minimamente invasivo	Campionamento ottico	
	Meniscometria (<i>Appendice 10</i>)	Yokoi et al. ⁽⁴⁶⁾
	Interferometria dello strato lipidico (<i>Appendice 11</i>)	Yokoi et al. ⁽⁴⁷⁾
	Sistema di analisi della stabilità lacrimale (<i>Appendice 12</i>)	Kojima et al. ⁽⁴⁸⁾
	Video ad alta velocità - dinamica film lacrimale	Nemeth et al. ⁽⁴⁹⁾
	OCT del film lacrimale e <i>imaging</i> del film lacrimale	Wang et al. ⁽⁵⁰⁾
	Microscopia confocale	Erdelyi ⁽⁵¹⁾
	Campionatura fluido lacrimale	
	Striscia Meniscometria	Dogru et al. ⁽⁵²⁾
	Campionamento per analisi proteomica	Grus et al. ⁽⁵³⁾
	Osmolarità, p.es. OcuSense (<i>Appendice 9</i>)	Sullivan ⁽⁵⁴⁾
Moderato	Campionamento ghiandole di Meibomio: Meibometria (<i>Appendice 13</i>)	Yokoi et al. ⁽⁵⁵⁾
	Meibografia (<i>Appendice 14</i>)	Mathers et al. ⁽⁵⁶⁾
Invasivo senza stress	Colorazione: nuove colorazioni	Nota: queste tecniche possono riflettere condizioni di equilibrio dinamico al momento della campionatura.
	Fotografia digitale della colorazione della superficie	
	Citologia a impressione e <i>brush</i> (a spazzola) (associati alla citometria a flusso) (<i>Appendici 15 e 16</i>)	
	Scintigrafia lacrimale	
Test invasivi	Acuità funzionale visiva	Ishida et al. ⁽⁵⁷⁾
	Ambiente avverso controllato (CAE)	Ousler et al. ⁽⁵⁸⁾
	S-TBUD (BUT con sguardo fisso)	Liu et al. ⁽⁵⁹⁾
	Test di ammiccamento forzato (Korb)	Korb ⁽⁶⁰⁾

DEQ = Dry Eye Questionnaire; IDEEL = Impact of Dry Eye on Everyday Life; OCT = Ocular Coherence Tomography; OSDI = Ocular Surface Disease Index; S-TBUD = Staring Tear Breakup Dynamics.

espresso sia sempre più contaminato da detriti epiteliali cheratinizzati. Per questa ragione molte pubblicazioni si riferiscono a questo materiale come a «escrezioni di Meibomio» o «meibum». Tuttavia è probabile che questo materiale espresso, che si tratti di secrezioni o escrezioni, rifletta l'equilibrio dinamico del prodotto delle ghiandole di Meibomio e canicolare.

In breve, il Sottocomitato Metodologia Diagnostica conclude che nello studio della superficie oculare, esiste una ragionevole opportunità di ottenere informazioni di equilibrio dinamico sulle cellule della superficie oculare, sulle ghiandole di Meibomio e sullo stato dei dotti. Per lo studio del film lacrimale, la migliore opportunità consiste nell'uso di tecniche non invasive che valutano le radiazio-

ni oculari riflesse dal film lacrimale. Tuttavia, bisogna essere cauti con le tecniche non invasive, essendo stato osservato attraverso la meniscometria, un cambiamento graduale nella curvatura del menisco in soggetti seduti in condizioni apparentemente stabili per molti minuti. Questo suggerisce che è molto facile indurre gradi minori di lacrimazione riflessa quando il paziente è «in esame». Di conseguenza, il carattere di queste tecniche varia tra non invasivo e minimamente invasivo. D'altro canto, possiamo anticipare che la designazione del carattere «minimamente invasivo» può essere ragionevolmente applicato al campionamento diretto delle lacrime in circostanze in cui i volumi dei campioni sono di pochi nanolitri. Questo si riferisce al campionamento per l'analisi proteomica, alla ri-

duzione del punto di congelamento e a metodi «*lab on a chip*» per la valutazione dell'osmolarità lacrimale.

Considerando il carattere non invasivo, è importante notare che ci sono stati notevoli progressi nello sviluppo dei questionari per diagnosticare l'occhio secco, per identificare i fattori che concorrevano al peggioramento della malattia o i fattori di rischio e per studiare le implicazioni sulla qualità della vita. Ciò nonostante, persino i questionari non sono del tutto non invasivi, dato che durante un test le persone in genere alterano il loro comportamento e i loro atteggiamenti («effetto Hawthorne»⁽⁶¹⁾).

Malgrado le tecnologie emergenti si siano focalizzate sullo sviluppo di tecniche non invasive per osservare le condizioni di equilibrio dinamico dell'occhio secco, esiste un'area in cui i test invasivi giocano un utile ruolo. Si fa riferimento ai vari test da stress per la diagnosi dell'occhio secco, che mirano ad assoggettare l'occhio a un tipo di stress che rivela una predisposizione all'occhio secco. Questi test includono il BUT dinamico con sguardo fisso (S-TBUD), il test della chiusura forzata e l'utilizzo di ambiente avverso controllato (*Controlled Adverse Environment - CAE*). In generale, l'approccio raccomandato favorisce le tecnologie che permettono il rilevamento dei cambiamenti del fluido lacrimale nella superficie oculare disturbandone il meno possibile le dinamiche durante il campionamento. L'approccio proteomico e le relative tecniche ne sono degli esempi. Le tecnologie non invasive o minimamente invasive sono più accettate dai pazienti e offrono la possibilità di valutare uno stato molto vicino all'equilibrio dinamico. Oltre a disturbare il film lacrimale e alterare l'accuratezza del test, è più probabile che un test invasivo influenzi il risultato del test eseguito successivamente, forse come parte di un gruppo di test. Alcune tecnologie minimamente invasive sono già in esame e richiedono solo ulteriori aggiustamenti, come lo sviluppo del sistema controllato da microprocessore per rilevare e rappresentare i dati. In altre tecnologie l'induzione al riflesso di lacrimazione al momento del campionamento lacrimale esiste ancora ed è un ostacolo da superare.

IX. RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI

A. Diagnosi della malattia dell'occhio secco

Due fattori influenzano le nostre indicazioni per i test diagnostici per l'occhio secco. Primo: molti test candidati derivano da studi soggetti a varie forme di errori sistematici (*Tab. 2*); secondo: molti test con delle valide credenziali non sono disponibili al di fuori delle cliniche specialistiche. Quindi offriamo in questo rapporto un approccio pragmatico per la diagnosi della malattia dell'occhio secco basato sulla qualità dei test attualmente disponibili e sulla loro praticabilità in una clinica generale; i lettori sono invitati a considerare le caratteristiche di ciascun test pren-

dendo come riferimento la *Tabella 2*.

1. Sette gruppi di questionari convalidati, di diversa lunghezza, sono elencati nella *Tabella 5* (per ulteriori dettagli consultare il sito web www.tearfilm.org e il rapporto del Sottocomitato Epidemiologi⁽²⁸⁾). Raccomandiamo l'uso di uno di questi questionari per lo *screening* di routine in clinica, tenendo a mente le differenze qualitative tra i test.
2. I criteri internazionali di classificazione per la sindrome di Sjogren richiedono la presenza di un sintomo oculare (uno su tre) e di un segno oculare (uno su due) (*Tab. 6*)⁽⁶⁾.
3. Valutazione lacrimale:
 - a) Osmolarità lacrimale: malgrado le tecniche di misurazione dell'osmolarità lacrimale siano attualmente inaccessibili alla maggior parte degli oftalmologi, lo sviluppo di strumenti commerciali potrà in futuro rendere queste misurazioni fattibili. Essendo una misura oggettiva dell'occhio secco, l'iperosmolarità è un parametro utile per caratterizzare la secchezza oculare. Un numero di studi, che include lo studio di un campione indipendente, suggerisce un *cut-off* diagnostico ≥ 316 mOsm/l.
 - b) TFBUT non invasivo: se ignoriamo gli studi mostrati nella *Tabella 2* che sono potenzialmente suscettibili a bias di selezione o bias da casistica, l'alternativa clinica per la diagnosi dell'occhio secco potrebbe essere la misurazione del TFBUT non invasivo che fornisce una sensibilità moderatamente alta (83%) e una buona accuratezza generale (85%).
 - c) Funzione lacrimale: l'indice di funzione lacrimale (TFI) è stato utilizzato per la diagnosi dell'occhio secco come una componente della sindrome di Sjogren. Si tratta del quoziente del valore di Schirmer e il tasso di eliminazione lacrimale; è disponibile un kit standard (*vedi schema web*). La sensibilità del test è descritta pari al 100% con un *cut-off* < 40 ⁽⁶⁾.
4. Si può ottenere una migliore prestazione quando i test sono utilizzati in combinazione, in serie o in parallelo e bisognerebbe avere l'opportunità di revisionare alcuni dei test standard sopracitati, utilizzando ampie popolazioni di soggetti indipendenti.

B. Monitoraggio della malattia dell'occhio secco

Molti test utilizzati per diagnosticare l'occhio secco sono anche usati per monitorare la sua evoluzione, nonché durante le sperimentazioni cliniche. Ulteriori test, molti dei quali sono stati citati in questo Rapporto DEWS o presentati sul sito web (www.tearfilm.org), possono essere utilizzati per monitorare la malattia. In futuro, questi potranno includere tecniche sempre più sofisticate applicate a piccolissimi volumi lacrimali con un grado di invasività minimo. Questi test aiuteranno l'identificazione di importanti cambiamenti nelle componenti naturali e infiammatorie delle lacrime nell'occhio secco.

X. RIASSUNTO E CONCLUSIONI

Lo scopo di questo rapporto era quello di rivedere la letteratura e sviluppare dei test utilizzati nella diagnosi e nel monitoraggio della malattia dell'occhio secco.

Questi sono mostrati in alcuni schemi sul sito web della TFOS (www.tearfilm.org), che sarà di volta in volta aggiornato.

Di seguito ne presentiamo una selezione.

Per dare delle indicazioni sulla loro selezione e interpretazione abbiamo mostrato alcune loro imperfezioni e fonti di errori sistematici.

Il nostro scopo è stato quello di facilitarne la standardizzazione e la convalida. In generale, con qualche eccezione, mancano ancora dei questionari sui sintomi e test oggettivi adeguatamente convalidati da popolazioni campione ben definite. E' possibile porre rimedio a questa mancanza che fungerà da stimolo per le prossime ricerche.

Come enfatizzato qui, considerando le tecnologie emergenti, la strada da seguire sarà quella rivolta verso nuove, e minimamente invasive, tecniche che permetteranno di testare meglio l'occhio e di preservarne l'equilibrio dinamico.

Bibliografia

1. Definition and Classification of Dry Eye. Report of the Diagnosis and Classification Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
2. Miyawaki S, Nishiyama S. Classification criteria for Sjogren's syndrome-sensitivity and specificity of criteria of the Japanese Ministry of Health and Welfare (1977) and criteria of European community (1993). *Nippon Rinsho* 1995;53:2371-5.
3. Lemp MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232.
4. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi Approach to Treatment Recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.
5. Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004;137:116-20.
6. 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.
7. McMonnies C. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987;58:588-9.
8. Patel S, Farrell J, Blades KJ, Grierson DJ. The value of a phenol red impregnated thread for differentiating between the aqueous and non-aqueous deficient dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998;18:471-6.
9. Goren MB, Goren SB. Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca in clinical practice. *Am J Ophthalmol* 1988;106:570-4.
10. Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity. *CLAO J* 1990;16:109-12.
11. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Basal and reflex human tear analysis. I. Physical measurements. Osmolarity, basal volumes, and reflex flow rate. *Ophthalmology* 1981;88:852-7.
12. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-4.
13. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:10:637-47.
14. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985;4:1-7.
15. Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004;23:S65-S70.
16. Khanal S. Diagnosis and management of dry eye. PhD thesis, Glasgow-Caledonian University, submitted Dec 2006.
17. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-61.
18. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78:399-407.
19. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Maruyama K, Komuro A, Kinoshita S. Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1265-1269.
20. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear Function Index A New Measure of Dry Eye. *Arch Ophthalmol* 1995a;113:84-88.
21. Farris RL. Tear osmolarity-a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 1994;350:495-503.
22. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15.
23. Sullivan B. 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes. *Adv Exp Med Biol* 2004.
24. Norm M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:369-72.
25. Craig JP, Blades K, Patel S. Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:569-74.
26. Wald NJ. The epidemiological approach. London, Royal Society of Medicine, 2004.
27. Wald N, Cuckle H. Reporting the assessment of screening and diagnostic tests. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:389-96.
28. Epidemiology of dry eye. Report of the Epidemiology Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107.
29. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26.
30. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relationship between signs and symptoms of dry eye in the elderly: a population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104:1395-401.
31. McMonnies C, Ho A. Marginal dry eye diagnosis. In: Holly F (ed). The preocular tear film in health, disease and contact lens wear. 1986, Lubbock TX, Dry Eye Institute, pp 32-38.
32. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21.
33. 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.

34. Begley CB, Caffrey B, Chalmers RL, Mitchell GL. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-70.
35. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005;8:68-74.
36. McCarty C, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9.
37. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
38. Nichols, KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85.
39. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973; 89:103-5.
40. Abelson M, Ousler G 3rd, Nally LA, et al. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Part B):1121-5.
41. Mackie IA, Seal DV. The questionably dry eye. *Br J Ophthalmol* 1981;65:2-9.
42. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, et al. Correlation of goblet cell densities and mucosal epithelial membrane mucin (MEM) expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223-5.
43. 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.
44. Glasson MJ, Stapleton F, Leay L, et al. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24.
45. Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, et al. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf* 2006;4:155-61.
46. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Brown NAP, Hsuan JD, Fowler CW. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 1999;83:92-97.
47. 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.
48. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1369-74.
49. Nemeth J, Erdelyi B, Csakany B, et al. High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1783-90.
50. Wang J, Aquavella J, Palakuru J, et al. Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4349-55.
51. Erdelyi B, Kraak R, Zhivov A, et al. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:39-44.
52. Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, et al. Strip meniscometry: a new and simple method of tear meniscus evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1895-901.
53. Grus FH, Podust VN, Bruns K, et al. SEL DI-TOF-MS ProteinChip array profiling of tears from patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:863-76.
54. Sullivan B. Clinical results of a first generation lab-on-chip nanolitre tear film osmometer (abstract). *Ocul Surf* 2005;3:S31.
55. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999b;117:723-9.
56. Mathers W, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-85.
57. Ishida R, Kojima T, Dogru M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 2005;139:253-8.
58. Ousler GW, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the study of ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005;3:143-54.
59. Liu H, Begley CG, Chalmers R, et al. Temporal progression and spatial repeatability of tear breakup. *Optom Vis Sci* 2006;83:723-30.
60. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000;19:483-6.
61. Adair G. The Hawthorne effect: A reconsideration of the methodological artifact. *J Appl Psychol* 1984;69:334-45.
62. Kaye SB, Sims G, Willoughby C, et al. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001;85:193-99.

APPENDICE 1.

ELENCO ALFABETICO DEI TEST UTILIZZATI PER LA DIAGNOSI E IL MONITORAGGIO DELL'OCCHIO SECCO

<ul style="list-style-type: none"> • Acuità visiva funzionale • Altezza del menisco lacrimale • Analisi dei lipidi di Meibomio • Approcci time-trade-off per la gravità dell'occhio secco 	<ul style="list-style-type: none"> • Meibografia • Microbiologia delle ghiandole di Meibomio 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi DEQ (questionario) • Sintomi IDEEL (questionario) • Sintomi mcCarty (questionario) • Sintomi McMonnies (questionario) • Sintomi NEI-VFQ-25 (questionario) • Sintomi OSDI (questionario) • Sintomi Schein (questionario) • Sistema di Analisi di Stabilità Lacrimale (TSAS) • SSI (Sjogren Syndrome Index) – Bowman
<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia della ghiandola lacrimale 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuro-epiteliopatia indotta da LASIK (LINE) • NIBUT 	<ul style="list-style-type: none"> • TBUD • Tempo di rottura del film lacrimale (TFBUT) • Termografia • Test del filo di Hamano • Test dell'ammiccamento forzato • Test di provocazione congiuntivale nell'allergia • Test usati in combinazione • Test combinati – Afonso 1999 • Test combinati – Bjerrum 1997 • Test combinati – Criteri europei 1994 • Test combinati – Nichols 2004 • Test combinati – Plugfelder 1998 • Test combinati – Shimazaki 1998 • Test combinati – van Bijsterveld 1969
<ul style="list-style-type: none"> • Campionamento dei lipidi di Meibomio • CCLRU – iperemia e altre scale di valutazione • Citofluorimetria a flusso • Citologia a impressione • Citologia con brush • Congiutivocalasi • Criteri della malattia del margine palpebrale • Criteri reumatici 	<ul style="list-style-type: none"> • Ocular Protection Index (OPI) • Osmolarità – Depressione del punto di congelamento • Osmolarità – pressione di vapore • Osmolarità OcuSense • Osmolarità OcuSense – Sullivan 	
<ul style="list-style-type: none"> • Dosaggio IgE lacrimali nell'allergia 	<ul style="list-style-type: none"> • Permeabilità alla fluoresceina • Profili delle proteine lacrimali 	
<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofili congiuntivali nell'allergia • EQ-SD (questionario) • Esame colorazione modulo 1 da Nichols • Espressione delle ghiandole di Meibomio • Evaporazione lacrimale 	<ul style="list-style-type: none"> • Raggio del menisco lacrimale 	
<ul style="list-style-type: none"> • Fenomeno del ferning (felcizzazione) • Fluorimetria del flusso lacrimale • Fluorimetria del turnover lacrimale • Fluorimetria del volume lacrimale 	<ul style="list-style-type: none"> • SBUT • Schirmer I criteri europei 1994 • Schirmer I Farris • Schirmer I Nichols • Schirmer I van Bijsterveld • Schirmer Pflugfelder B • Scintigrafia • SF-36 • Shirmer Pflugfelder A • Sicca Index • Sierologia Sjogren – Martin • Sindrome di Sjogren – ematologia • Sindrome di Sjogren – scialografia • Sindrome di Sjogren – scialometria diretta • Sindrome di Sjogren – scintigrafia salivare 	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione della colorazione – Nichols CLEK B • Valutazione della colorazione – van Bijsterveld • Valutazione della colorazione – Schema Oxford • Valutazione marker endocrini • Volume lacrimale basale
<ul style="list-style-type: none"> • Interferometria dei lipidi lacrimali 		

APPENDICE 2. RAGGRUPPAMENTI FUNZIONALI DI TEST UTILIZZATI PER LA VALUTAZIONE DELL'OCCHIO SECCO

1. Test dei sintomi*Questionari*

NEI-VFQ 25
McMonnies
Schein
McCarty
OSDI
DEQ
IDEEL

Funzione visiva

Acuità logMar
Sensibilità al contrasto
Acuità visiva funzionale

2. Componente acquosa lacrimale*Volume lacrimale*

Fluorimetria
Test Hamano
Test periotron – «volume lacrimale basale»

Menisco lacrimale

Curvatura del raggio
Altezza
Area della cross-section

*Spessore del film lacrimale**Flusso lacrimale*

Fluorimetria
Test di Schirmer
Schirmer I
Schirmer dinamico
Schirmer II
Schirmer riflesso

Turnover lacrimale

Diluizione del colorante
Clearance lacrimale
Fluorimetria

Evaporazione lacrimale

Evaporimetria

3. Stabilità lacrimale e funzione visiva*Acuità visiva*

ETDRS
Acuità visiva funzionale

Stabilità lacrimale

Tempo di rottura (BUT)
SBUT: BUT sintomatico
Fluoresceina BUT film lacrimale (FBUT)
BUT non invasivo (NIBUT)
Tempo di assottigliamento lacrimale
Analisi topografica
Sistema di analisi stabilità lacrimale
Analisi wavefront

4. Composizione lacrimale*Fluidi biologici*

Componente acquosa lacrimale
Lattoferrina
Lisozima
Perossidasi
Immunoglobulina A
Ceruleplasmina
Mediatori infiammatori
Metalloproteasi di matrice
Altre proteine
Mucine
Lipidi

Cellule nei fluidi biologici

Cellule infiammatorie
Cellule epiteliali
Detriti lacrimali

Cellule della superficie

Citologia a impressione
Citofluorimetria a flusso
Citologia Brush (a spazzola)
Microscopia confocale

Lipidi della ghiandola di Meibomio

Evaporimetria
Interferometria
Spessore
Gradazione
Meibometria
Meibografia
Morfologia nell'MGD
Qualità della componente lipidica espressa
Chimica dei lipidi

Lacrime: fisica

Osmolarità
riduzione del punto di congelamento
Osmometria della pressione del vapore
Conducibilità OcuSense
Composizione elettrolitica
Fenomeno Ferning lacrimale

Danno della superficie

Gradazione della colorazione
Colorazione fluoresceina
Colorazione Rosa bengala
Verde lissamina
Doppia colorazione

5. Altri criteri

Indice della funzione lacrimale (TFI)
Indice protezione oculare (OPI)
Grado di congiuntivocalasi
Caratteristiche dell'ammiccamento
Distinzione da allergia
Criteri della malattia del margine palpebrale
Microbiologia e malattia palpebrale

6. Sindrome di Sjogren

Test sierologici
Anti-Ro
Anti-La
Recettori Anti-M3
Anti – fodrina
Biopsia delle ghiandole salivari minori
Biopsia ghiandole lacrimali
Valutazioni endocrine sistemiche
Test della funzione salivare
Test del biscotto
Scialografia

7. Test per disordini assortiti

Wegener: ANCA Positivo
Artrite reumatoide: Rh-F positivo
Lupus eritematoso sistemico
Neuro Epiteliopatia LASIK- indotta

APPENDICE 3. SCHEMA DIAGNOSTICO PROFORMA		
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	Inserire il vostro nome.	Data: GG/MM/AA
Revisori	Aggiungere i nomi di eventuali revisori.	
Nome del test	p.s. Schirmer I	
Per diagnosticare	<i>Test usato per la diagnosi – p.es. deficienza componente acquosa (ATD).</i>	BIBLIOGRAFIA
Versione del test	<i>[V] Vogliate nominare la versione da voi preferita, versione 1. Le altre versioni dovrebbero essere presentate in schemi separati e numerate non necessariamente in ordine di importanza.</i>	<i>Vogliate citare la bibliografia di questa versione</i>
Descrizione	Una o due righe di presentazione per descrivere lo scopo del test.	
Natura dello studio	Se volete riferirvi a uno studio specifico, descrivete qui i dettagli.	
Conduzione del test	Descrivete tutte le fasi del test con dettagli sufficienti per fornire uno schema utile per la sua attuazione.	
Risultati dello studio	Se avete descritto uno studio specifico nel dettaglio, esponete qui i risultati.	
Web Video	Disponibile [<input type="checkbox"/>] Se le istruzioni fossero supportate dall'aiuto di un video rappresentante la tecnica, segnalate il video box.	
Materiali	Elencate la natura e le fonti dei materiali usati per il test come descritto.	
Variazione della tecnica		
Standardizzazione	Momento della giornata: [<input type="checkbox"/>] Illuminazione: [<input type="checkbox"/>] Umidità: [<input type="checkbox"/>] Temperatura: [<input type="checkbox"/>] Esposizione aria alta velocità: [<input type="checkbox"/>] Altro: [<input type="checkbox"/>] Segnate le voci se pensate che questa standardizzazione possa migliorare la ripetibilità del test.	
Valori diagnostici	Questa versione: [<input type="checkbox"/>] Altra versione: [<input type="checkbox"/>] Indicate se queste dichiarazioni si riferiscono a questa versione o a un'altra versione citata. Citate le statistiche indicanti il valore diagnostico del test in uno studio referenziato	Citate la bibliografia delle dichiarazioni utilizzate
Ripetibilità	Accordo intra- osservatori: [<input type="checkbox"/>] Accordo inter-osservatori: [<input type="checkbox"/>]	
Sensibilità	(positivi veri): [<input type="checkbox"/>]	
Specificità	(100 - falsi positivi): [<input type="checkbox"/>]	
Altre dichiarazioni	Se avete altre dichiarazioni per questa versione del test o per altre versioni, aggiungete tutte le caselle necessarie e citate la bibliografia.	
Livello di evidenza		
Problemi del test	Esiste qualche problema in questo test?	
Soluzioni del test	Può suggerire qualche miglioramento?	
Prospettive	Quali sviluppi futuri prevede?	
Glossario	Spiegate le abbreviazioni	

APPENDICE 4. NOTA SUI CRITERI GIAPPONESI PER LA DIAGNOSI DELL'OCCHIO SECCO

I precedenti criteri giapponesi per la diagnosi dell'occhio secco sono stati rivisti dalla Japanese Dry Eye Research Society dopo il NEI/ Industry workshop 1994-95 (Miyawaki S, Nishiyama S. Classification criteria for Sjogren's syndrome—sensitivity and specificity of criteria of the Japanese Ministry of Health and Welfare (1977) and criteria of European community (1993). *Nippon Rinsho* 1995;53:2371-5). All'epoca i criteri, che non sono citati nella letteratura inglese, omettevano i sintomi dai criteri diagnostici, perché le scoperte oggettive e soggettive non sembravano essere in relazione. A seguito dell'incontro del DEWS del 2004, in Giappone fu accettata l'importanza dei sintomi e i criteri sono stati modificati.

I criteri giapponesi prima del meeting DEWS 2004 erano i seguenti:

1. Disturbo qualitativo o quantitativo del film lacrimale (quantità: Schirmer test minore di 5 mm o test rosso fenolo. minore di 10 mm; qualità: BUT minore di 5 sec).
2. Danno epiteliale congiuntivale e corneale (escludendo tutte le altre eziologie se non quelle elencate nel numero 1).
Colorazione fluoresceina maggiore di 1 punto.
Colorazione RB maggiore di 3 punti.
(La presenza di fluoresceina e colorazione RB è ritenuta sufficiente a soddisfare il numero 2).

La presenza sia di 1 che di 2 = Occhio secco. Presenza di 1 o 2 = Probabile occhio secco.

I criteri diagnostici giapponesi sono stati rivisti dalla Società di Ricerca dell'Occhio Secco giapponese nell'agosto 2005, per includere i sintomi, come di seguito.

Nuovi criteri diagnostici della Società di Ricerca dell'Occhio Secco giapponese: rivisti nell'agosto 2005

	Occhio secco		Probabile occhio secco	
Sintomi	Sì	Sì	Sì	No
Disturbo della Qualità/Quantità del film lacrimale	Sì	No	Sì	Sì
Danno epiteliale	Sì	Sì	No	Sì

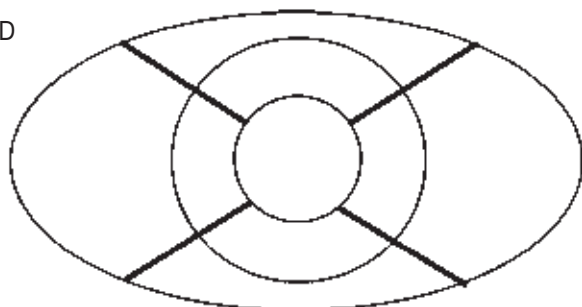
Il test del rosso fenolo è stato eliminato dai criteri di diagnosi.

E' necessaria una colorazione della fluoresceina sopra i 3 punti per dare al test un risultato positivo (Invece di 1 punto).

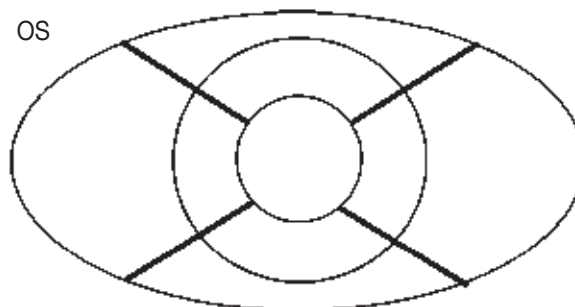
APPENDICE 5

DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	A.J. Bron	22 ottobre 2004
Test	VALUTAZIONE DELLA COLORAZIONE: Schema CLEK	
Per diagnosticare	Lo schema è utilizzato per valutare il danno della superficie nell'occhio secco.	BIBLIOGRAFIA
Versione del test	[V1] [Studio CLEK]	Barr et al. 1999 Lemp 1995
Descrizione	Danni alla superficie dell'occhio esposto, valutati dalla colorazione, classificati secondo tabelle standard.	
Natura dello studio	<p>Natura dello studio In questo studio, 75 pazienti che manifestavano un occhio secco tra lieve e moderato, sono stati valutati per sintomi, MGD, qualità lacrimale, altezza menisco, qualità ammiccamento, FTBUT e colorazione rosa bengala, test rosso fenolo e test di Schirmer. 70.7% donne; 61% facente uso di ATS; 21.9% incontrava i criteri europei di occhio secco oscillante tra moderato e grave; 30% circa facente uso di lenti a contatto.</p>	Nichols et al. 2004
Conduzione del test	<p>Instillazione Fluoresceina: Striscia di fluoresceina bagnata con soluzione salina bilanciata. Le gocce vengono instillate sulla congiuntiva inferiore palpebrale. Ammiccare molte volte.</p> <p>Colorazione rosa bengala: Striscia Oftalmica rosa bengala Rosets™ bagnata con soluzione salina bilanciata sterile e instillata nella congiuntiva bulbare inferiore</p> <p>Colorazione: nello studio CLEK sono descritte 5 regioni corneali e 4 regioni congiuntivali (Barr et al. 1999). La scala di valutazione della colorazione era da 0-4, con unità di 0.5 in ciascuna delle 5 regioni corneali. Sono state usate delle foto come esempi della gravità della malattia. Il «punteggio totale» potrebbe essere sommato o calcolato in termini di media.</p>	Nichols et al. 2004 Barr et al. 1999 [Studio CLEK]

OD



OS



C I N T S = Centrale Inferiore Nasale Temporale Superiore

Scala 0-4 con unità di 0.5

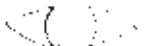



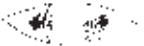
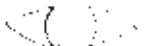



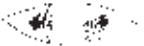
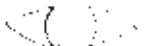



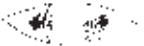
	Circolo	Localizzazione	Barrare le caselle adeguate				
OD	Localizzazione	Cornea/Cong.	Puntata	FB	Coalescente	A tutto spessore	Altro
Colore 1	C I N T S						
Colore 2	C I N T S						
Colore 3	C I N T S						
Colore 4	C I N T S						
Colore 5	C I N T S						
Colore 6	C I N T S						
Colore 7	C I N T S						
Colore 8	C I N T S						
Colore 9	C I N T S						

continua

<i>continua</i> APPENDICE 5																																					
Video Web	Non disponibile																																				
Materiali	<ul style="list-style-type: none"> • Striscia oftalmica sodio fluoresceina sodica Barnes-Hind Ful-Glo®. • Striscia oftalmica rosa bengala Rosets™ (Chauvin Farmaceutica). • Fonte di soluzione salina bilanciata senza conservanti. 																																				
Standardizzazione	Niente da aggiungere.	Nichols et al. 2004																																			
Ripetibilità	<p>Accordo intra-osservatore.</p> <p>Colorazione corneale e congiuntivale Somma di tutte le regioni: Colorazione fluoresceina: il κ era: 0.69 (95% CI = 0.35, 0.81) e il coefficiente di correlazione intra-classe era 0.76 (95% CI= 0.58, 0.87). Colorazione rosa bengala: il κ era: 0.33 (95% CI = 0.45, 0.93) e il coefficiente di correlazione intra-classe era 0.40 (95% CI= 0.09, 0.64). Notare che l'accordo era migliore per la fluoresceina che per il rosa bengala, forse perché la striscia di rosa bengala dà una colorazione più debole rispetto a quella della striscia di fluoresceina. Notare, inoltre, che l'accordo era meno buono per zone valutate indipendentemente come segue:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="5">κ non valutato per presenza o assenza di F e colorazione rosa bengala (valori κ; [% accordo])</th> </tr> <tr> <th>Zona</th> <th>Cornea Fluor</th> <th>Cornea R. bengala</th> <th>Cong. Fluor</th> <th>Cornea R. bengala</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inf</td> <td>0.18 (58.7)</td> <td>0.02 (81.3)</td> <td>0.25 (70.7)</td> <td>0.14 (60.0)</td> </tr> <tr> <td>Nas</td> <td>0.23 (70.7)</td> <td>-0.02(94.7)</td> <td>0.14 (56.0)</td> <td>0.09 (65.3)</td> </tr> <tr> <td>Temp</td> <td>0.47 (82.7)</td> <td>0.49 (97.3)</td> <td>0.10 (54.7)</td> <td>0.46 (92.0)</td> </tr> <tr> <td>Sup</td> <td>0.28 (82.7)</td> <td>N/D</td> <td>0.31 (90.7)</td> <td>N/D</td> </tr> <tr> <td>Centr</td> <td>0.29 (81.3)</td> <td>N/D</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>N/D = Non disponibile per mancanza di colore. Valori κ: 0-0.2 leggero accordo; 0.21-0.40 discreto accordo; 0.41-0.60 accordo moderato; 0.61 - <1.0 eccellente; 1.0 = accordo perfetto.</p> <p>Notare: anche in regioni con una colorazione corneale più frequente, $\kappa = 0.21$: E' stato concluso che forse i punteggi variano da una visita all'altra ma la somma totale dei punteggi era costante.</p>	κ non valutato per presenza o assenza di F e colorazione rosa bengala (valori κ ; [% accordo])					Zona	Cornea Fluor	Cornea R. bengala	Cong. Fluor	Cornea R. bengala	Inf	0.18 (58.7)	0.02 (81.3)	0.25 (70.7)	0.14 (60.0)	Nas	0.23 (70.7)	-0.02(94.7)	0.14 (56.0)	0.09 (65.3)	Temp	0.47 (82.7)	0.49 (97.3)	0.10 (54.7)	0.46 (92.0)	Sup	0.28 (82.7)	N/D	0.31 (90.7)	N/D	Centr	0.29 (81.3)	N/D			
κ non valutato per presenza o assenza di F e colorazione rosa bengala (valori κ ; [% accordo])																																					
Zona	Cornea Fluor	Cornea R. bengala	Cong. Fluor	Cornea R. bengala																																	
Inf	0.18 (58.7)	0.02 (81.3)	0.25 (70.7)	0.14 (60.0)																																	
Nas	0.23 (70.7)	-0.02(94.7)	0.14 (56.0)	0.09 (65.3)																																	
Temp	0.47 (82.7)	0.49 (97.3)	0.10 (54.7)	0.46 (92.0)																																	
Sup	0.28 (82.7)	N/D	0.31 (90.7)	N/D																																	
Centr	0.29 (81.3)	N/D																																			
Problemi del test	<p>30% circa era portatore di lenti. Non sembrano essere stati analizzati separatamente.</p> <p>Solo un singolo osservatore ha condotto le misurazioni di ripetibilità. I pazienti hanno interrotto le gocce ATS prima della valutazione?</p>																																				
Glossario	CLEK = Studio longitudinale collaborativo sul cheratocono																																				

Bibliografia

- Barr JT, Schechtman KB, Fink BA, et al. Corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: baseline prevalence and repeatability of detection. *Cornea* 1999;18(1):34-46.
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221-31.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23(3):272-85.

APPENDICE 6																							
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO																						
Relatore	A.J. Bron	21 ottobre 2004																					
Test	VALUTAZIONE COLORAZIONE: Schema di Oxford																						
Per diagnosticare	Lo schema è utilizzato per valutare il danno della superficie nell'occhio secco.	BIBLIOGRAFIA																					
Versione del test	[V1]	Barr et al. 1999 Lemp 1995																					
Descrizione	Il danno della superficie nell'occhio esposto, valutato per colorazione, classificato secondo tabelle standard.																						
Conduzione del test	<p>Schema di classificazione: La colorazione si presenta puntata sui panel (A-E). La gamma della colorazione varia da 0-5 per ciascun panel e 0-15 per il totale della congiuntiva inter-palpebrale e della cornea esposta. I puntini sono ordinati secondo scala logaritmica.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>PANEL</th> <th>Grado</th> <th>Criteri</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A </td> <td>0</td> <td>Uguale o minore del panel A.</td> </tr> <tr> <td>B </td> <td>I</td> <td>Uguale o minore del panel B, maggiore di A.</td> </tr> <tr> <td>C </td> <td>II</td> <td>Uguale o minore del panel C, maggiore di B.</td> </tr> <tr> <td>D </td> <td>III</td> <td>Uguale o minore del panel D, maggiore di C.</td> </tr> <tr> <td>E </td> <td>IV</td> <td>Uguale o minore del panel E, maggiore di D.</td> </tr> <tr> <td>>E</td> <td>V</td> <td>Maggiore del panel E.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Conduzione del test:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si instilla il colore. • Si prepara la lampada a fessura (p.es. ingrandimento 16x, 10x con Haag-Streit). • Cornea: la palpebra superiore è leggermente sollevata per valutare l'intera superficie corneale. • Congiuntiva: per valutare la zona temporale, il soggetto guarda nasalmente; per valutare la zona nasale il soggetto guarda temporalmente. • (Si possono valutare anche le congiuntive superiori e inferiori). <p>Selezione delle colorazioni: Nel documento originale si può trovare un elenco di colorazioni e filtri. Con la fluoresceina, la colorazione deve essere possibilmente valutata immediatamente dopo l'instillazione, dato che il colore si diffonde rapidamente nel tessuto e la sua alta luminosità offusca il margine della colorazione. La colorazione con rosa bengala o verde lissamina resiste all'alto contrasto e può quindi essere osservata per un periodo considerevole. Questo è utile per la valutazione e per la fotografia.</p> <p>Fluoresceina sodica: 1. Instillazione quantificata: P.es. 2 µl di fluoresceina sterile 2% instillata in ciascun sacco congiuntivale con una micro-pipetta (utilizzando una punta sterile). Nell'occhio secco grave, con volumi maggiori si rischia una diluizione inadeguata nel campo fluorescente.</p> <p>2. Instillazione non quantificata - strisce di carta non impregnata: Si tratta di un utile approccio nell'ambito della clinica che utilizza il seguente metodo di applicazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una singola goccia di dose salina viene instillata in una striscia impregnata di fluoresceina. • Quando la goccia ha saturato la punta impregnata, l'eccesso viene buttato con un gesto rapido. • La palpebra inferiore destra viene tirata in giù e la striscia tampona la congiuntiva tarsale inferiore. La stessa procedura si effettua per l'occhio sinistro. <p>Se il volume è troppo grande la concentrazione nel film lacrimale sarà troppo alta e il film lacrimale e la configurazione della colorazione non saranno fluorescenti.</p>	PANEL	Grado	Criteri	A 	0	Uguale o minore del panel A.	B 	I	Uguale o minore del panel B, maggiore di A.	C 	II	Uguale o minore del panel C, maggiore di B.	D 	III	Uguale o minore del panel D, maggiore di C.	E 	IV	Uguale o minore del panel E, maggiore di D.	>E	V	Maggiore del panel E.	Bron Evans Smith 2003
PANEL	Grado	Criteri																					
A 	0	Uguale o minore del panel A.																					
B 	I	Uguale o minore del panel B, maggiore di A.																					
C 	II	Uguale o minore del panel C, maggiore di B.																					
D 	III	Uguale o minore del panel D, maggiore di C.																					
E 	IV	Uguale o minore del panel E, maggiore di D.																					
>E	V	Maggiore del panel E.																					

continua

continua APPENDICE 6**3. Tempistica:**

La misurazione del tempo di rottura della fluoresceina (FBUT) è in genere precedente alla valutazione della colorazione. Visto che la fluoresceina si diffonde rapidamente nei tessuti, la colorazione puntata si offusca dopo un breve periodo. È quindi fondamentale valutare la colorazione rapidamente, in sequenza, prima nell'occhio destro e poi nel sinistro, così che le configurazioni della colorazione vengono osservate alla loro formazione.

Se si intende fotografare la configurazione della colorazione per valutarla, la fotografia dovrebbe essere effettuata subito dopo ciascuna instillazione.

Filtri di barriera e stimolanti:

Il picco di assorbimento della fluoresceina sodica si verifica tra 465-490 nm e il picco di emissione tra 520-530 nm. I filtri suggeriti per il rilevamento della colorazione della fluoresceina sono il filtro giallo, Kodak Wratten 12 (che trasmette sopra i 495 nm), il filtro arancione Wratten 15 (che trasmette sopra i 510 nm) in combinazione con un blu Wratten 47 o un filtro stimolante 47A. Il 47A mostra una maggiore trasmissione rispetto al Wratten 47 nell'assorbimento. Il filtro «cobalto» di molte lampade a fessura è adatto all'uso con un Wratten 12 o 15.

Quando è necessaria più luce per scopi fotografici, si possono utilizzare filtri di interferenza a banda stretta.

L'uso combinato di filtri stimolanti e di barriera permette la valutazione della cornea e della congiuntiva con un singolo colorante. Questo è un importante vantaggio nelle sperimentazioni cliniche dove in genere si utilizza la fluoresceina per valutare la colorazione corneale e il rosa bengala o il verde lissamina per valutare la colorazione congiuntivale.

Svantaggi della colorazione con fluoresceina:

Una configurazione offuscata se la lettura è ritardata. Un ritardo nella ripresa fotografica della colorazione con fluoresceina porta a immagini offuscate della configurazione della colorazione.

Rosa bengala:

L'intensità della colorazione rosa bengala dipende dalla dose. Se la portata della goccia o la concentrazione viene ridotta per minimizzare la sensazione pungente, si riduce anche la colorazione. L'uso di strisce non impregnate porterà a una colorazione più leggera rispetto all'uso di una goccia con soluzione all'1%. I migliori risultati si ottengono ad esempio 25 µl 1%, instillati nel sacco congiuntivale. Dato che il rosa bengala è doloroso, l'instillazione andrebbe fatta dopo anestesia topica.

Tecniche di instillazione:

1. Pes. una goccia di Proximetacaina viene instillata nel sacco congiuntivale seguita, dopo il recupero, da:
2. Una goccia di rosa bengala 1.0%. Questa viene instillata nella congiuntiva bulbare superiore con la palpebra superiore ritratta e il paziente con lo sguardo rivolto verso il basso.
3. Visto che sia l'anestetico che la goccia possono stimolare la lacrimazione riflessa, il test dovrebbe seguire la misurazione del FBUT e del test di Schirmer. (La colorazione congiuntivale dovuta all'inserzione della carta di Schirmer può in genere essere distinta da quella dovuta alla malattia dell'occhio secco).

Si può procedere con la colorazione di entrambi gli occhi prima della valutazione, visto che non c'è alcun rischio che la configurazione della colorazione nel primo occhio sia oscurata quando si valuta il secondo occhio.

I lavori citati raccomandano di evitare una quantità eccessiva.

Visibilità:

La colorazione da rosa bengala sulla congiuntiva risalta bene sulla sclera e può essere accentuata usando una fonte luminosa senza raggi rossi (verdi). La colorazione corneale può risaltare bene su un'iride blu, ma è difficile da rilevare in un'iride marrone.

Fototossicità:

La foto-attivazione del rosa bengala alla luce del sole aumenta i sintomi post-instillazione, specialmente nell'occhio secco grave con una forte colorazione. Il dolore post-instillazione può essere minimizzato grazie all'irrigazione con soluzione salina normale alla fine del test.

Il **Verde Lissamina** colora l'occhio in modo simile al rosa bengala, ma è ben tollerato come la fluoresceina. La visibilità e il rapporto con la dose utilizzata sono uguali al rosa bengala e la colorazione è persistente, quindi non è necessario scattare la foto immediatamente dopo l'instillazione.

Il verde lissamina è disponibile in strisce impregnate o può essere ordinato in soluzione già predisposta. Una goccia da 25 µl all'1% darà una colorazione più intensa. Dato che la goccia è ben tollerata, non c'è bisogno di alcun anestetico.

continua

continua APPENDICE 6																													
Conduzione del test	<p>Visibilità: Come con la colorazione al rosa bengala, quella al verde lissamina è facilmente visibile sulla congiuntiva. Sulla cornea, la colorazione è ben visibile sull'iride di color azzurro chiaro ma poco visibile sull'iride di colore marrone scuro. Sia per il rosa bengala che per il verde lissamina, le colorazioni sono poco visibili sul film lacrimale e non oscurano la configurazione della colorazione. Inoltre, dato che entrambe le colorazioni non si diffondono nella sostanza propria della congiuntiva, la configurazione della colorazione resta visibile più a lungo.</p> <p>La visibilità della colorazione può essere accentuata utilizzando una fonte luminosa bianca e un filtro di barriera rosso, per ottenere un disegno nero su sfondo rosso. Un filtro adatto è un Hoya 25 A o un Kodak Wratten 92.</p>																												
Web Video	Non disponibile,																												
Materiali	Panel di classificazione Oxford; Lampada a fessura; Colore selezionato.																												
Standardizzazione	Vedi sopra.																												
Ripetibilità	<p>Un breve studio intra- inter-osservatore, effettuato nel 1986, è stato presentato ma non pubblicato:</p> <p>Studio intra-osservatore: questo studio chiedeva a oftalmologi addestrati di classificare una serie di diapositive standard che mostravano colorazione con fluoresceina corneale e congiuntivale, in 2 momenti separati. [nota: questo studio è importante solo per la classificazione fotografica e non per i pazienti]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">κ intra-osservatore per classificazione fotografica di colorazione, mediante schema Oxford. Due osservatori.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Cornea</td> <td style="text-align: center;">Congiuntiva</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Osservatore 1</td> <td style="text-align: center;">0.86</td> <td style="text-align: center;">0.69</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Osservatore 2</td> <td style="text-align: center;">0.65</td> <td style="text-align: center;">0.83</td> </tr> </table> <p>Notare che questi valori si attestano nella gamma che oscilla da buono a eccellente.</p> <p>Studio inter-osservatore: in questo studio, gli stessi 2 osservatori hanno classificato la colorazione con fluoresceina (blu stimolante; filtro giallo) in 13 pazienti con occhio secco con un intervallo di 2-3 settimane</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">κ inter osservatore per classificazione dei pazienti con occhio secco, mediante schema Oxford. Due osservatori. Fluoresceina; rosa bengala</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Cornea</td> <td style="text-align: center;">Congiuntiva</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Osservatore 1 v 2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Fluoresceina</td> <td style="text-align: center;">0.88</td> <td style="text-align: center;">0.48</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Rosa bengala</td> <td style="text-align: center;">0.87</td> <td style="text-align: center;">0.54</td> </tr> </table> <p>E' interessante notare che i risultati si classificano nella categoria eccellente per la cornea e nella categoria discreto per la congiuntiva.</p>	κ intra-osservatore per classificazione fotografica di colorazione, mediante schema Oxford. Due osservatori.				Cornea	Congiuntiva	Osservatore 1	0.86	0.69	Osservatore 2	0.65	0.83	κ inter osservatore per classificazione dei pazienti con occhio secco, mediante schema Oxford. Due osservatori. Fluoresceina; rosa bengala				Cornea	Congiuntiva	Osservatore 1 v 2			Fluoresceina	0.88	0.48	Rosa bengala	0.87	0.54	Hardman Lea et al. 1986 Abstract AER
κ intra-osservatore per classificazione fotografica di colorazione, mediante schema Oxford. Due osservatori.																													
	Cornea	Congiuntiva																											
Osservatore 1	0.86	0.69																											
Osservatore 2	0.65	0.83																											
κ inter osservatore per classificazione dei pazienti con occhio secco, mediante schema Oxford. Due osservatori. Fluoresceina; rosa bengala																													
	Cornea	Congiuntiva																											
Osservatore 1 v 2																													
Fluoresceina	0.88	0.48																											
Rosa bengala	0.87	0.54																											
Problemi del test	Il test dipende dal modello di valutazione applicabile al grado di occhio secco.																												
Soluzioni del test	Si può ottenere una metodologia generale per la valutazione di tutte le forme di colorazione della superficie oculare, rilevando la colorazione in molti segmenti della superficie oculare e ritenendo un giusto grado di densità dei puntini.																												

Bibliografia

- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22(7):640-50.

APPENDICE 7		
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	Mark B. Abelson and George W. Ousler III	5 novembre 2004
Revisori	- J Paugh	27 dicembre 2007
Test	Tempo di rottura del film lacrimale (TFBUT) BUT (Tempo di rottura) e FBUT (Tempo di rottura con fluoresceina)	
Per diagnosticare	Stabilità film lacrimale.	
Versione	[V1]	
Descrizione	Il tempo di rottura del film lacrimale è definito come l'intervallo tra l'ultimo ammiccamento completo e la prima apparizione di un punto di secchezza o della rottura del film lacrimale.	Lemp 1970 Lemp 1995
Studio	100 soggetti normali e 100 pazienti con una «storia di occhio secco». Vengono instillati 5 µl di fluoresceina a 2%. Media di 3 letture.	Abelson et al. 2002
Conduzione del test [V1]	<p>La standardizzazione del volume instillato è importante, Johnson e Murphy nel 2005 hanno scoperto che aumentando il volume di fluoresceina instillata da 1-2.7 µ, aumentava il TFBUT, ma l'aumento a 7.4 µl non era associato a ulteriori cambiamenti.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Instillare da 1 a 5 µl di fluoresceina sodica al 2% senza conservanti nella congiuntiva bulbare senza indurre lacrimazione riflessa usando una micropipetta o striscia D.E.T. 2. Al paziente viene chiesto di ammiccare naturalmente, senza strizzare gli occhi, molte volte per distribuire la fluoresceina. 3. Entro 10-30 secondi dall'instillazione della fluoresceina, al paziente viene chiesto di fissare un punto davanti a lui senza ammiccare, fino a contrordine. 4. Settare l'ingrandimento della lampada a fessura a 10X, mantenere l'illuminazione di sottofondo costante (luce blu cobalto) e usare un filtro giallo Wratten 12 per migliorare l'osservazione del film lacrimale sull'intera cornea. 5. Usare un cronografo per registrare il tempo dall'ultimo ammiccamento completo e la comparsa di crescente micella. 6. Una volta osservato il TFBUT, fare ammiccare liberamente il paziente. <p>Vari Autori sostengono che l'uso di un filtro di barriera giallo (Kodak Wratten 12) migliori la visibilità della rottura nel film lacrimale fluorescente. (Eliason e Maurice 1990; Cho e Brown 1993; Nichols et al 2003; Bron et al 2003. Johnson et al 2005).</p>	Johnson e Murphy 2005
Conduzione del test [V2]	2.5 µ all'1% fluoresceina.	Vitale et al. 1994
Risultati dello studio	Il TFBUT medio per soggetti normali era 7.1 s (variava da 4.7 a 11.4) e per i pazienti con occhio secco di 2.2 s (variava da 0.9 a 5.2). sulla base di questo è stato suggerito un cut-off per la diagnosi dell'occhio secco di ≤ 5.	Abelson et al. 2002
Video	* Lampada a fessura e video camera possono essere utilizzati per rilevare il TFBUT. Le riprese video con un timer sullo schermo permettono una misurazione precisa del tempo che intercorre tra l'ultimo ammiccamento completo e l'apparizione di micella crescente. Questo permette anche un masking per le sperimentazioni cliniche	Welch et al. 2003
Video Web	Non disponibile.	
Materiali	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoresceina sodica al 2% senza conservanti. • Micropipetta. • Oppure striscia D.E.T. • Lampada a fessura. • Timer. • Filtro Kodak Wratten 12. (vedi «Variazioni della tecnica», di seguito). 	
Variazioni della tecnica	Storicamente, la tecnica per valutare il TFBUT mancava di coerenza. Venivano utilizzate grosse e diverse quantità di fluoresceina sodica (fino a 50 µl), i tempi venivano determinati contando a voce alta e usando strumentazioni meno sofisticate. Queste tecniche hanno prodotto risultati diversi.	
Standardizzazione	<p>Momento della giornata [✓] Temperatura [✓] Umidità [✓] Velocità Aria [✓] Illuminazione [✓]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istruzione del paziente. • Ingrandimento lampada a fessura. • Filtri di barriera. 	

continua

<i>continua</i> APPENDICE 7		
Valore diagnostico	Questa versione (micro-quantità di fluoresceina); TFBUT ≤ 5 secondi = occhio secco; TFBUT > 5 secondi = normale. Altra versione (maggiori quantità di fluoresceina); TFBUT ≤ 10 secondi = occhio secco; TFBUT > 10 secondi = normale.	Lemp 1995 Abelson et al. 2002
Sensibilità	(veri positivi) [72.2%] 184/255 pazienti (cut off ≤10 sec)	Vitale et al. 1994
Specificità	(100 – falsi positivi) [61.6%] 69/112 controlli	
Problemi del test	L'instillazione di fluoresceina deve essere effettuata con attenzione per non indurre alla lacrimazione riflessa. Le alterazioni nel volume lacrimale possono allungare in modo artificiale il TFBUT. È fondamentale istruire il paziente in modo adeguato. Se non si dice al paziente di ammiccare liberamente dopo la valutazione del TFBUT, si può verificare un processo di lacrimazione riflessa che altera le misurazioni successive. Grossi e non controllati volumi di fluoresceina possono allungare in maniera artificiale il TFBUT. Lo studio riportato non cita l'età e il sesso dei soggetti, non fornisce i criteri della diagnosi per l'occhio secco, non prevede calcoli di sensibilità e specificità per la selezione del valore di cut-off. Tuttavia, si è riscontrata una lieve sovrapposizione tra le curve di distribuzione normali e quelle anormali.	Abelson et al. 2002
Glossario	TFBUT = tempo di rottura film lacrimale; BUT = Tempo di rottura e FBUT = tempo di rottura con fluoresceina.	

Bibliografia

- Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506,Part B:1121-1125.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
- Cho P, Brown B. Review of the tear break-up time and a closer look at the tear break-up time of Hong Kong Chinese. *Optom Vis Sci* 1993;70(1):30-8.
- Craig JP, Blades K, et al. Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15(6):569-74.
- Eliason AJ, Maurice DM. Staining of the conjunctiva and conjunctival tear film. *Br J Ophthalmol* 1990;74:519-22.
- Farrell J, Grierson DJ, et al. A classification for dry eyes following comparison of tear thinning time with Schirmer tear test. *Acta Ophthalmol* (Copenh) 1992;70(3):357-60.
- Johnson ME, Murphy PJ. The effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. *Cornea* 2005;24:811-7.
- Lemp MA, Dohlman CH, Holly FJ. Corneal desiccation despite normal tear volume. *Ann Ophthalmol* 1970;284:258-261.
- Lemp MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232.
- Madden RK, Paugh JR, et al. Comparative study of two non-invasive tear film stability techniques. *Curr Eye Res* 1994;13(4):263-9.
- Marquardt R, Stodtmeiser R, Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability. In: Holly FJ, ed. *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Texas: Dry Eye Institute, 1986:57-63.
- Mengher LS, Pandher KS, et al. Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmol* (Copenh) 1986;64(4):441-4.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85.
- Pflugfelder SC, Tseng SC, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17(1):38-56.
- Vitali C, Moutsopoulos HM, et al. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53(10):637-47.
- Welch D, Ousler G. An approach to a more standardized method of evaluating tear film break-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 2485/B324.

APPENDICE 8		
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	A.J. Bron	19 ottobre 2004
Test	Schirmer 1 - senza anestesia	
Per diagnosticare	Occhio Secco	BIBLIOGRAFIA
Versione	[V1]	
Descrizione	Una valutazione del flusso lacrimale stimolato in maniera riflessa dall'inserzione di una striscia di carta assorbente nel sacco congiuntivale	
Natura dello studio	Valori diagnostici del test di Schirmer 1, colorazione rosa bengala e un test del livello lacrimale del lisozima nella sindrome secca. Controlli normali: 550 età 20- 74 anni M = F in fasce da 5 anni Sindrome sicca: 43 F 32; M 11	
Conduzione del test	Test di Schirmer 1: Occhio senza anestesia. Strisce di Schirmer. Le strisce di Schirmer sono inserite nel margine palpebrale inferiore, a metà tra il terzo medio e quello esterno. Chiusura dell'occhio. Lettura dopo 5 minuti [Nessun ulteriore dettaglio].	van Bijsterveld 1969
Risultati dello studio	Schirmer 1: Con un cut-off di ≤ 5.5 mm la probabilità di errata classificazione dei pazienti era del 15% e del gruppo di controllo del 17%. Non risultano differenze significative tra uomini e donne in gruppi suddivisi in fasce di 5 anni, ma il valore di Schirmer scende con l'età. Notare che 107 soggetti del gruppo di controllo avevano un livello di > 30 mm	
Necessità video	Non disponibile.	
Materiali	• Cartine di Schirmer (5x35mm Whatman No 1).	
Standardizzazione	Momento della giornata [✓], Temperatura [✓] Umidità [✓] Velocità Aria [✓] Illuminazione [✓]. Si presuppone abbiano influenza.	
Variazione di tecnica	• Cartine colorate e calibrate (Eagle Vision – blu). • Cartine sigillate, per ridurre l'evaporazione.	Esquivel e Holly
Sensibilità	Differenziazione «sicca» da pazienti normali: (veri positivi) [85%] ≤ 5.5 mm cut-off	van Bijsterveld 1969
Specificità	(100 – falsi positivi) [83%] ≤ 5.5 mm cut-off	van Bijsterveld 1969
Problemi del test	Tutti i dettagli del test di Schirmer non sono presenti in questo documento. I dati dei due occhi sono stati raggruppati per l'analisi, per tutte le misurazioni (incluso rosa bengala e lisozima).	
Glossario	«sicca» = cheratocongiuntivite sicca = occhio secco. In questo studio è probabilmente equiparabile all'occhio secco da ridotta produzione della componente acquosa.	

Bibliografia

- van Bijsterveld OP (1969). Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 82:10-14.
- Holly FJ, Esquivel ED. Lacrimation kinetics as determined by a novel technique. In: Holly FJ, ed. The precocular tear film. Lubbock TX, Lubbock Dry Eye Institute, 1986;76-88.

APPENDICE 9		
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	Michael A. Lemp	16 ottobre 2004; 15 marzo 2006
Test	Osmolarità lacrimale	
Test per diagnosi	Test generale per l'occhio secco	Sullivan 2004
Versione del test	Osmometro lacrimale indipendente dal volume OcuSense	
Descrizione	Questo test «lab-on-a-chip» utilizza una combinazione di informazioni di impedenza con sofisticati calcoli matematici per ricercare l'osmolarità del film lacrimale. Si preleva un campione lacrimale espresso in nanolitri grazie a una micropipetta standard e lo si trasferisce automaticamente su un chip. Si ottiene una lettura precisa pochi secondi dopo il trasferimento.	
Conduzione del test	1. Sistemare il microchip. 2. Toccare la palpebra inferiore con microcapillari. 3. Lasciare che l'azione capillare attiri pochi nL. 4. Mettere il capillare nella macchina. 5. leggere l'osmolarità.	
Web video	Disponibile: [No]	
Materiali	<ul style="list-style-type: none"> • Microcapillare 1 lambda. • Microchip. • Entrambi disponibili da OcuSense. 	
Standardizzazione	<p>Momento della giornata [✓]; Temperatura [✓]; Umidità [✓]; Velocità Aria [✓]; Illuminazione [✓] Si presuppone abbiano influenza. Altro: [Evitare lacrimazione riflessa]</p> <p>White et al hanno dimostrato che l'uso di una lampada a fessura causa un aumento di 7mOsm/kg sul valore di osmolarità a seguito dell'induzione alla lacrimazione riflessa. Si sconsiglia una sovrastimolazione durante la raccolta. Le lacrime riflesse hanno una ben minore osmolarità. (≈ 5%, Nelson, 1986) rispetto alle lacrime normali.</p>	White et al. 1993; Nelson et al. 1986
Ripetibilità	<p>Accordo intra- osservatori. [] Accordo inter- osservatori. [< 2.6% primo prototipo]</p>	Sullivan B. 2004
Sensibilità	(veri positivi) [proiettati 94%] ≥ 318 mOsm: -provvisorio.	Sullivan B. 2004
Specificità	(100 – falsi positivi) [proiettati 84%]	Sullivan B. 2004
Problemi del test	Disponibilità limitata.	
Soluzioni del test	Sviluppo commerciale.	
PROSPETTIVE	È un test con alte capacità di trattamento che può essere effettuato da un tecnico.	

Bibliografia

- Farris RL. Tear osmolarity-a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 1994;350:495-503.
- Nelson JD, Wright JC. Tear film osmolality determination: an evaluation of potential errors in measurement. *Curr Eye Res* 1986 Sep;5(9):677-81.
- Sullivan B, et al. 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes, 11/20/04.
- White KM, Benjamin WJ, Hill RM. Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993 Aug;71(4):524-9.

APPENDICE 10		
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	Mark Willcox	10 gennaio 2006
Test	Raggio, altezza e area della sezione trasversale del menisco lacrimale	
Test per diagnosi	Dell'occhio secco da riduzione della produzione della componente acquosa lacrimale (ATD).	BIBLIOGRAFIA
Versione	[V 1] Meniscometria	Yokoi Komuro 2004
Descrizione	Un sistema a proiezione con un target a strisce bianche e nere è proiettato sulla parte centrale inferiore del menisco del film lacrimale. Le immagini vengono registrate e trasferite su computer per calcolare la curvatura del raggio.	
Conduzione del test	<ol style="list-style-type: none"> 1. Il soggetto viene posto di fronte alla lampada a fessura. 2. Un sistema di proiezione con un target a strisce bianche e nere (4 nere e 5 bianche; ciascuna larga 4mm), viene introdotto in maniera coassiale utilizzando uno specchio semitrasparente. 3. Le immagini del menisco lacrimale (di uno e entrambi gli occhi) vengono registrate su un videoregistratore digitale. 4. Le immagini vengono trasferite su computer e viene utilizzato un software di analisi di immagine per calcolare la curvatura del raggio del menisco applicando uno specchio concavo. 	
Web Video	Non disponibile	
Materiali	<ul style="list-style-type: none"> • Lampada a fessura. • Sistema a proiezione (vedi sopra) con specchio semitrasparente. • Videoregistratore digitale con monitor TV. • Computer con software installato. • Stampante a colori. 	Oguz et al. 2000
Variazioni della tecnica	<p>Sono stati pubblicati molti metodi alternativi tra cui:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uso di raggi ad altezza variabile su una lampada a fessura. 2. Misurazione e classificazione dell'integrità del menisco attraverso la lampada a fessura. 3. Uso di lampada a fessura con video ma senza strisce proiettate. 4. Misurazione dopo l'instillazione di fluoresceina. 	Nichols et al 2004a Cermak et al 2003 Glasson et al 2003 Farrell et al 2003 Oguz et al 2000
Standardizzazione	Si presuppone sia influenzato da: Momento della giornata [√] Temperatura [√] Umidità [√] Velocità Aria [√] Illuminazione [√]	
Ripetibilità	Accordo intra-osservatore. [Non registrato per V1 – ma scarso nel sistema Nichols et al.]	
Sensibilità	Altezza menisco lacrimale cut-off di: < 0.18mm (veri positivi) Tecnica di Farrell et al. = [72.8%]	Farrell et al. 2003
Specificità	(100- falsi positivi) tecnica di Farrell = [66.6%]	
Sensibilità	Altezza menisco lacrimale: basso vol. fluoresceina: cut-off < 0.35mm (veri positivi) Mainstone et al = [93.3%]	Mainstone et al. 1996
Specificità	(100- falsi positivi) Mainstone et al. = [66.7%]	

continua

<i>continua</i> APPENDICE 10		
Altre affermazioni	<p>Per V1 – altezza del menisco significativamente più bassa nei soggetti con occhio secco. Il plugging dei puntini aumenta in maniera significativa l'altezza del menisco. Importante correlazione tra altezza del menisco e test di Schirmer.</p> <p>Cermak et al. – altezza del menisco significativamente più bassa nei soggetti di sesso femminile insensibili ad androgeni che hanno dimostrato occhio secco.</p> <p>Farrell et al. – Importante diminuzione nei soggetti con occhio secco rispetto al gruppo di controllo; importante aumento in soggetti con occhio secco con i puntini occlusi.</p> <p>Correlazioni tra la curvatura del menisco e l'altezza del menisco in presenza o assenza di fluoresceina.</p> <p>Altezza e area del menisco lacrimale ridotte in soggetti intolleranti alle lenti a contatto rispetto ai soggetti tolleranti.</p> <p>Nichols et al. (2004b) hanno dimostrato una mancanza di associazione tra l'altezza del menisco lacrimale e i sintomi dell'occhio secco.</p>	<p>Yokoi e Komuro 2004</p> <p>Cermak et al 2003</p> <p>Farrell et al 2003</p> <p>Oguz et al 2000</p> <p>Glasson et al 2003</p> <p>Nichols et al 2004b</p>
Problemi del test	Il posizionamento del soggetto ecc. e l'uso di equipaggiamento specialistico.	
Prospettive	Adattare il metodo V1 per un uso generale.	

Bibliografia

- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomium gland and ocular surface. *Cornea* 2003;22:516-521.
- Farrell J, Patel S, Grierson DG, Sturrock RD. A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalm Physiol Opt* 2003;23:1-8.
- Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, et al. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-5124.
- Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-661.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004a;23:272-285.
- Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004b;23:762-770.
- Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea* 2000;19:497-500.
- Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78:399-407.

APPENDICE 11		
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	Eiki Goto, MD	15 marzo 2006
Test	Interferometria dello strato lipidico del film lacrimale	
Per diagnosticare	Occhio secco da ridotta produzione della componente acquosa lacrimale (ATD) o deficit dello strato lipidico lacrimale precorneale	BIBLIOGRAFIA
Versione	[V6]	Goto et al. 2003
Descrizione	Lo strato lipidico lacrimale della superficie viene osservato con una macchina fotografica per interferenza lacrimale. Le immagini di interferenza sono classificate per gravità di occhio secco o analizzate per quantificare lo spessore dello strato lipidico.	Korb and Greiner 1994; King-Smith et al. 1999; Yokoi et al. 1996; Mathers et al. 1997; Goto et al. 2003
Conduzione del test	<ol style="list-style-type: none"> 1. Il soggetto viene fatto sedere comodamente davanti alla macchina per interferenza lacrimale, la sua testa leggermente inclinata verso il basso. 2. Le immagini di interferenza sono monitorate durante il normale ammiccamento. 3. Pochi secondi dopo l'ammiccamento, quando l'immagine di interferenza diventa stabile, questa viene catturata. 4. Viene valutato lo spessore dello strato lipidico attraverso una tabella di comparazione (Korb e Greiner). 5. Le immagini di interferenza sono classificate semi-quantitativamente su configurazione e colore. (Yokoi et al) 6. In un'analisi cinetica, le immagini di interferenza sono registrate su un video per molti intervalli di ammiccamento naturale per 30 secondi. In un intervallo di ammiccamento tipo, viene misurato il tempo di diffusione della componente lipidica dall'apertura dell'occhio alla fine del movimento lipidico (Goto e Tseng). 7. Quando è necessaria un'analisi dell'immagine, quella catturata viene analizzata osservando la colorazione del suo profilo. Lo spessore dello strato lipidico è quantificato con il sistema di quantificazione per colore. 	Doane 1989; Korb and Greiner 1994; Yokoi et al. 1996; Goto and Tseng 2003; Goto et al. 2003 Korb et al. 2005
Video Web	Non disponibile	
Materiali	<ul style="list-style-type: none"> • Macchina fotografica per interferenza lacrimale (DR-1, Kowa, Nagoya, Giappone), macchina del Dr. Korb, macchina del Dr. Doane o Tearscope (Keeler, Windsor) • Stampante digitale • Se possibile, un PC per la cattura di immagini 	Yokoi et al. 1996 Goto and Tseng 2003
Standardizzazione	Momento della giornata [√] Temperatura [√] Umidità [√] Velocità Aria [√] Illuminazione [√] Altro: [ammiccamento √]. Si presume possano influenzare	
Variazione della tecnica	<p>V1, Le immagini di interferenza dello strato lipidico lacrimale sono osservate attraverso macchinari come il Tearscope.</p> <p>V2, lo spessore dello strato lipidico è valutato mediante un metodo di confronto di colore.</p> <p>V3, le immagini sono catturate utilizzando un microscopio speculare modificato e valutate in base alla gravità dell'occhio secco nella sindrome di Sjogren.</p> <p>V4, la macchina fotografica è sofisticata (DR-1, Kowa, Giappone) e le immagini sono valutate sulla base della gravità dell'occhio secco.</p> <p>V5, analisi cinetica dell'interferenza mediante DR-1 per misurare il tempo di diffusione della componente lipidica.</p> <p>V6, lo spessore dello strato lipidico corneale è quantificato utilizzando il sistema colorimetrico nel DR-1.</p> <p>V7, topografia dello spessore dello strato lipidico.</p> <p>* Le conformazioni dell'interferenza lacrimale su portatori di lenti a contatto sono state valutate da Guillon o Maruyama.</p>	Guillon 1992; Korb e Greiner 1994; Danjo e Hamano 1995; Yokoi et al 1996; Tiffany et al 2001; Goto e Tseng 2003; Goto et al 2003; Goto et al 2004
Valori diagnostici	Vedi bibliografia 4 e 5.	Yokoi et al 1996 Yokoi et al 1999
Ripetibilità	Accordo intra-osservatore. [+], V4 su classificazione e V5 su classificazione e analisi cinetica Accordo inter-osservatore [-]	Yokoi et al 1996; Yokoi et al 1999 Goto e Tseng 2003; Goto e Tseng 2003

continua

<i>continua</i> APPENDICE 11		
Problemi del test	<p>a. L'intensità del colore delle immagini di interferenza è influenzata degli indici di rifrazione dello strato lipidico e acquoso del film lacrimale e dall'angolo speculare.</p> <p>b. Le immagini di interferenza sono influenzate dalla modalità di ammiccamento, quindi per registrare uno stato non invasivo dello strato lipidico, è importante che il soggetto ammicchi in modo naturale.</p> <p>c. La qualità della componente lipidica potrebbe non essere indicata dall'interferometria.</p> <p>d. La quantità di secrezione delle ghiandole di Meibomio osservata al margine palpebrale non è sempre correlata allo spessore dello strato lipidico precorneale (un fenomeno, non un problema del test).</p>	<p>Goto et al 2003 King-Smith et al 1999</p> <p>Tiffany 1986</p>
Soluzioni del test	<p>a. L'analisi dell'immagine per la quantificazione dello spessore della componente lipidica deve essere ulteriormente sviluppata.</p>	
PROSPETTIVE	<p>a. Identificare il cut-off per MGD, e diagnosi di ATD</p> <p>b. Incorporare la diagnosi di MGD nella diagnosi dell'occhio secco da evaporazione o nella deficienza lipidica precorneale.</p> <p>c. Creare una mappa per l'analisi delle immagini di interferenza e la quantificazione dello spessore dello strato lipidico. Un indice utile in clinica per effettuare dei confronti.</p>	
Glossario	<p>ATD = Occhio secco da deficit della componente acquosa lacrimale.</p>	

Bibliografia

- Danjo Y, Hamano T. Observation of precorneal tear film in patients with Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:501-5.
- Doane MG. An instrument for in vivo tear film interferometry. *Optom Vis Sci* 1989; 66: 383-8.
- Goto E, Dogru M, Kojima T, Tsubota K. Computer-synthesis of an interference color chart of human tear lipid layer by a colorimetric approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4693-7.
- Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80.
- Goto E, Tseng SC. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1897-905.
- Goto E, Dogru M, Kojima T, et al. Color mapping of tear lipid layer thickness distribution from the image analysis in DR-1 tear lipid layer interference images (ARVO abstract). *ARVO* 2004:www.arvo.org.
- Guillon JP. Tear film photography and contact lens wear. *J Br Contact Lens Assoc* 1982;5:84-7.
- King-Smith PE, Fink BA, Fogt N. Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film. *Optom Vis Sci* 1999;76:19-32.
- Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:293-8.
- Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005; 82: 594-601.
- Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Assessment of the tear film with tandem scanning confocal microscopy. *Cornea* 1997;16:162-8.
- Maruyama K, Yokoi N, Takamata A, Kinoshita S. Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(8):2563-8.
- Tiffany JM. Refractive index of meibomian and other lipids. *Curr Eye Res* 1986;5:887-9.
- Tiffany JM, Bron AJ, Grande EF, Gouveia SM. Meniscometry using the Tearscope-plus (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42, s37
- 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.
- Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9.

APPENDICE 12		
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	Murat Dogru	24 ottobre 2004
Test	Sistema di analisi stabilità lacrimale (TSAS)	
Per diagnosticare	Test usato per diagnosticare l'instabilità lacrimale Rif:	Kojima 2004 Goto 2004a,b
Versione	[TMS-2N]	Kojima 2004
Descrizione	Test non invasivo ed oggettivo per l'analisi della stabilità del film lacrimale.	
Studio	Per confrontare la sensibilità e la specificità del TSAS con il BUT (basato sull'esame alla lampada a fessura e l'uso di fluoresceina), sono stati reclutati 48 volontari non affetti da problemi oculari, non sottoposti a interventi chirurgici o uso di farmaci, in uno studio della durata di 1 anno. Vedi sotto.	Goto 2004a
Conduzione del test	Il soggetto viene fatto sedere di fronte all'unità di topografia corneale TMS-2N. Al soggetto si chiede di non ammiccare per 10 secondi dall'inizio del test. L'apparecchio cattura automaticamente i topogrammi corneali, uno al secondo per 11 secondi consecutivi, visualizzati come curve temporali dell'area di SRI, SAI, BUT.	
Risultati dello studio	Per lo studio vedi sopra. Il 42.5% (34 occhi) degli 80 occhi dei volontari studiati aveva un BUT normale e il 57.5% aveva un BUT anomalo. Sulla base dei sintomi di occhio secco dei soggetti come FBS, dolore, secchezza ecc, la sensibilità e la specificità del BUT erano rispettivamente del 75% e del 60%. Tra i 34 occhi con BUT normale, 11 (32.35%) avevano un TMS BUT anomalo. Di questi occhi, 9 (81.8%) erano di 6 soggetti che riportavano nel questionario sintomi di occhio secco. Sulla base della sintomatologia, la sensibilità e la specificità del TMS BUT era rispettivamente del 97.5% e 62.5%. La differenza di sensibilità tra SLE BUT e TMS BUT era significativa; mentre non lo era la differenza di specificità.	
Video Web	Non disponibile	
Materiali	Topografo corneale TMS-2N Software TSAS (Tomey Inc)	
Standardizzazione	Momento della giornata [✓] Temperatura [✓] Umidità [✓] Velocità Aria [✓] Illuminazione [✓] Si presuppone abbiano influenza.	
Sensibilità	(veri positivi) [97.5%]	Goto 2004a
Specificità	(100 - falsi positivi) [62.5%]	
Problemi del test	Anche se il test sembra essere un metodo interessante e non invasivo per testare la stabilità lacrimale, non sappiamo se riesce a valutare la stabilità lacrimale a causa dello strato lipidico o per i cambiamenti generali del film lacrimale. Solo uno studio paragona il test con la misurazione del BUT attraverso l'uso invasivo di fluoresceina. Non sono stati ancora stabiliti dei valori normali di questo test e dei valori di cut-off specifici dell'età su uno studio a larga scala. Non esistono ancora studi comparativi con altri test invasivi e non invasivi per la stabilità lacrimale. Necessita di un topografo corneale e di un software, questo lo rende costoso paragonato al test del BUT con fluoresceina.	
Soluzioni del test	Gli studi sopra citati supporteranno l'uso di questo test nella pratica clinica.	
Prospettive	L'apparecchio deve essere dotato di nuovi parametri come l'area del BUT. In futuro si ritiene che questo sistema avrà un ruolo importante per le analisi dinamiche delle funzioni lacrimali nelle sindromi dell'occhio secco e nei disturbi della superficie oculare.	
Glossario	TSAS: Sistema di analisi Stabilità Lacrimale	

Bibliografia

- Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear Film Stability Analysis System: Introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004a Nov;23(8):S65-S70.
- Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004b Jan;137(1):116-20.
- Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004May;45(5):1369-74.

APPENDICE 13		
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	John M. Tiffany	12 novembre 2004
Test	MEIBOMETRIA	
Per diagnosticare	Disfunzione delle ghiandole di Meibomio - (MGD)	BIBLIOGRAFIA
Versione del test	[V1]	Komuro et al. 2002
Descrizione	La componente lipidica nel margine palpebrale inferiore centrale viene trasmessa su un nastro di plastica e la quantità prelevata viene letta attraverso un densitometro ottico. Questo fornisce la misura indiretta del livello dello stato di equilibrio del lipide delle ghiandole di Meibomio.	
Conduzione del test	<ol style="list-style-type: none"> 1. Il soggetto viene fatto sedere, in maniera confortevole, davanti alla lampada a fessura. 2. Con lo sguardo rivolto verso l'alto, viene tirata giù dolcemente la palpebra inferiore destra senza fare pressione sul piatto tarsale. 3. Un nastro standard di plastica, tenuto in una sonda di appianazione o ultrasonografica, viene applicato nel terzo centrale del margine palpebrale rovesciato per 3 secondi a una pressione di 0mmHg. 4. Il nastro è asciugato all'aria per 3 minuti per permettere l'evaporazione lacrimale se necessaria. 5. L'aumento della trasparenza indotta dalla sostanza lipidica assorbita viene letto nel Meibometro laser. 6. Il Casual Lipid level (espresso con unità di densità ottica arbitrarie) è calcolato come (C-B), dove C corrisponde alla lettura casual, B è la lettura dal nastro intatto (background) 	Komuro et al. 2002
Necessità video	Non disponibile.	
Materiali	<ul style="list-style-type: none"> • Nastro di plastica: 8mm di larghezza (Courage e Khazaka, Koln). • Sonda per il nastro (es. sonda ultrasonica NIDEK). • Meibometria laser. Grandezza finestra (2.5 x 5.0 mm²). 	
Standardizzazione	Momento della giornata [x]. Il livello è più alto nella prima ora dopo il risveglio, ma dopo si assesta a un livello costante per tutto il corso della giornata.	
Variazioni della tecnica	Nella versione originale [V2] la densità ottica era letta utilizzando un adattamento del se-bometro Courage e Khazaka. Veniva preso un punto di lettura al centro della macchia. Esistono altri metodi di studio della macchia e l'aumento della trasparenza è integrato alla lunghezza della macchia. La molletta che tiene il nastro può essere montata con cera, argilla o «Blu Tack» alla sommità di un bastoncino di legno (p.es. uno spiedino di bambù) che è tenuto nella parte superiore, grazie a della cera, al piatto ultrasonografico: questo esercita una pressione uguale a zero sulla palpebra. Dopo il trasferimento, il filo viene attaccato a una superficie altamente riflettente (uno specchio o metallo lucido).	Chew et al. 1993a,b Yokoi et al. 1999
Problemi del test	<ol style="list-style-type: none"> a. In soggetti normali la macchia lipidica è uniforme e i risultati possono essere estrapolati dalla lunghezza totale della palpebra, nell'MGD, l'ostruzione della ghiandola può variare lungo la lunghezza della palpebra per cui la lettura centrale potrebbe non riflettere il quadro generale. b. Sono necessarie calibrature e supposizioni per convertire la lettura della densitometria in valori equivalenti della componente lipidica delle ghiandole di Meibomio. 	
Soluzioni del test	<ol style="list-style-type: none"> a. Bisognerebbe fare una misurazione lungo tutta la palpebra inferiore per riflettere la variazione di MGD. b. Se si utilizza un metodo di scanning, bisognerebbe integrare un'area ampia o molto stretta sulla macchia, per dare sia una lettura di media includente regioni con ghiandole non funzionali, sia una lettura solo dell'area selezionata della macchia. 	
Prospettive	<ol style="list-style-type: none"> a. Sviluppare un sistema per valutare i lipidi sull'intera lunghezza della palpebra. b. Identificare un cut-off per la diagnosi di MGD. c. Incorporare la diagnosi di MGD nella diagnosi di occhio secco evaporativo. 	
Glossario	MGD: Disfunzione delle ghiandole di Meibomio.	

Bibliografia

- Chew CKS, Jansweijer C, Tiffany JM, et al. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res* 1993a;12:247-254.
- Chew CKS, Hykin PG, Jansweijer C, et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Current Eye Res* 1993b;12:255-259.
- Komuro A, Yokoi N, Kinoshita S, et al. Assessment of meibomian gland function by a newly developed laser meibometer. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:517-520.
- Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, et al. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-729.

APPENDICE 14		
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	Gary N. Foulks	19 ottobre 2004
Test	MEIBOGRAFIA / MEIBOSCOPIA	BIBLIOGRAFIA
Per diagnosticare	Morfologia, diagnosi e drop out delle ghiandole di Meibomio. Diagnosi della disfunzione delle ghiandole di Meibomio (MGD)	Robin et al. 1985 Jester et al. 1982
Versione	[V1]	Kaercher et al. 2004
Descrizione	La meiboscopia è la visualizzazione delle ghiandole di Meibomio attraverso la transilluminazione della palpebra. La meibografia implica una documentazione fotografica.	Mathers et al. 1994
Conduzione del test	Meiboscopia: la versione base utilizza la luce bianca derivante dal transilluminatore Finoff. Viene applicata alla parte cutanea della palpebra sollevata e permette l'osservazione dalla superficie congiuntivale. La presenza e la morfologia delle ghiandole possono essere osservate. Inoltre, si può quantificare la perdita della ghiandola o il suo drop out. La meibografia è una documentazione fotografica dell'immagine della ghiandola sotto questa illuminazione. Le variazioni sul tema includono l'uso di fotografie a infrarossi o videofotografie.	
Video Web	Non disponibile	
Materiali	<ul style="list-style-type: none"> transilluminatore Finoff, biomicroscopio lampada a fessura. (variazione: fonte luminosa a infrarossi e sensore; videografia). 	
Variazioni della tecnica	1) fotografia a infrarossi 2) videografia Variazioni nei sistemi di classificazione.	Pflugfelder 1998 Shimazaki 1998 Yokoi 2007
Standardizzazione	Illuminazione [✓]	
Valore diagnostico	Questa versione: [x] test più attendibile in pazienti con sindrome di displasia ectodermica. Altra versione: []	Kaercher et al. 2004
Altre affermazioni	Il valore più importante è la determinazione della presenza o assenza di ghiandole. Le variazioni morfologiche, anche se interessanti, sono più difficili da quantificare.	
Problemi del test	Il limite consiste nella natura soggettiva dell'osservazione.	
Soluzioni del test	Si potrebbe migliorare prendendo come riferimento fotografie standard.	
Prospettive	Un approfondimento della documentazione fotografica.	
Glossario	MGD: disfunzione delle ghiandole di Meibomio.	

Bibliografia

- Kaercher R. Ocular symptoms and signs in patients with ectodermal dysplasia syndromes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;495-500.
- Jester JV, Rife L, Luttrull JK, et al. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:660-7.
- Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol* 1994;112:448-9.
- Pflugfelder SC, Tseng SC, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17(1):38-56.
- Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6.
- Shimazaki J, Goto E, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105(8):1485-8.
- Yokoi N, Komuro A, Yamada H, et al. A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51:53-6.

APPENDICE 15		
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	Kazuo Tsubota	14 dicembre 2004
Test	Citologia «brush» (a spazzola)	
Per diagnosticare	Una varietà di malattie della superficie oculare.	BIBLIOGRAFIA
Versione	[1]	
Descrizione	La citologia brush (a spazzola) è la tecnica che raccoglie campioni epiteliali congiuntivali dal paziente. Questo metodo è diverso dalla citologia a impressione, la citologia brush può raccogliere cellule basali e cellule superficiali.	Tsubota 1990 (a) Tsubota 1990 (b) Tsubota, 1991 Fukagawa 1993 Fujihara 1997 Miyoshi 2001 Takano 2004
Conduzione del test	La citologia brush della congiuntiva è moderatamente invasiva ma può fornire una valida visione istantanea della superficie dell'occhio per valutare le condizioni della congiuntiva.	
Necessità video	Non disponibile.	
Materiali	<ul style="list-style-type: none"> • Piccola spazzola (teikokuzouki Pty. Ltd. Giappone). • Soluzione tampone Hank. • Filtro Millipore (Millipore Corp. Bedford MA). 	
Standardizzazione	La pressione applicata alla congiuntiva dalla spazzola dovrebbe essere moderata.	
Valore diagnostico	Questa versione è utile 1) per valutare la metaplasia squamosa, 2) per rilevare cellule infiammatorie 3) per valutare l'espressione di molti marker superficiali sull'epitelio della superficie oculare.	Tsubota 1990 (b)
Problemi del test	La procedura è leggermente invasiva per il paziente visto che vengono staccate delle cellule dalla superficie oculare.	
Soluzioni del test	Usare una spazzola molto morbida (non usare una spazzola rigida).	
Prospettive	Visto che vengono rilevate più di 100.000 cellule con la citologia brush, si tratta di un'ottima tecnica per osservare l'espressione molecolare di ogni cellula. Quindi questa tecnica, insieme alla citofluorimetria a flusso, può fornire informazioni più dettagliate circa gli eventi a livello di superficie oculare e cellulare.	

Bibliografia

- Fukagawa K, Shimmura S, Shimazaki J, et al. Histological evaluation of brush cytology of rabbit conjunctiva. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1993;97:1173-8. Japanese.
- Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, et al. Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique. *Diagn Cytopathol* 1997;17:456-60.
- Miyoshi T, Fukagawa K, Shimmura S, et al. Interleukin-8 concentrations in conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, and corneal damage. *Cornea* 2001;20:743-7.
- Takano Y, Fukagawa K, Dogru M, et al. Inflammatory cells in brush cytology samples correlate with the severity of corneal lesions in atopic keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1504-5.
- Tsubota K, Ugajin S, Hasegawa T, Kajiwara K. Brush cytology for the evaluation of dry-eye. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1990a;94:224-30. Japanese.
- Tsubota K, Kajiwara K, Ugajin S, Hasegawa T. Conjunctival brush cytology. *Acta Cytol* 1990 b;34:233-5.
- Tsubota K, Takamura E, Hasegawa T, Kobayashi T. Detection by brush cytology of mast cells and eosinophils in allergic and vernal conjunctivitis. *Cornea* 1991;10:525-31.

APPENDICE 16		
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	Christophe Baudouin	7th Nov 2004
Test	Citofluorimetria a flusso nella citologia a impressione	
Per diagnosticare	Infiemmazione congiuntivale / apoptosi	BIBLIOGRAFIA
Versione del test	[V 1] [V 2] Disponibile anche: citologia brush (a spazzola) per la raccolta di cellule prima della citofluorimetria a flusso (Fujihara et al., 1997).	Baudouin et al. 1997 Fujihara et al. 1997
Descrizione	Questa tecnica è altamente sensibile e specifica per analizzare l'espressione di qualsiasi marker nelle cellule dell'epitelio congiuntivale o per l'identificazione di infiammatori e cellule calcificanti. HLA-DR normalmente assente o scarsamente espresso. Espresso in modo evidente in caso di infiammazione della superficie oculare	
Natura dello studio	Tecnica particolarmente importante nell'occhio secco o nella valutazione di colliri anti-glaucoma.	Brignole et al. 2000, 2001
Conduzione del test	<ol style="list-style-type: none"> 1. Senza o con anestesia topica con una goccia di ossibuprocaina 0.04%, uno o più filtri, da 13 x 6.5 mm, vengono gentilmente applicati alla superficie congiuntivale. 2. Dopo la rimozione, le membrane vengono immerse in provette contenenti paraformaldeide 0.05%. Le provette devono essere tenute a 4° C prima e dopo la citologia ad impressione per evitare il deterioramento durante la fase di fissazione. In questa condizione i filtri con i campioni congiuntivali possono essere immagazzinati per molti giorni e mandati al laboratorio in container con aria condizionata prima di essere elaborati per le analisi della citofluorimetria a flusso. 3. L'estrazione delle cellule è condotta manualmente con una leggera agitazione. Dopo la centrifuga in PBS, le cellule congiuntivali sono sottoposte a marcatura e analizzate con la citofluorimetria a flusso. 4. Possono essere utilizzate le procedure di immunofluorescenza diretta o indiretta. Si possono eseguire analisi semplici o multicolori utilizzando da 2 a 4 anticorpi coniugati con fluorocromi diversi. Un isotipo di immunoglobulina di topo deve essere utilizzato come controllo isotopico negativo, coniugato al fluorocromo o no, secondo la procedura di immunofluorescenza diretta o indiretta. 5. Alla fine dell'incubazione con anticorpi specifici, le cellule vengono centrifugate nel PBS (1600 rpm, 5 minuti), rimesse in sospensione nel PBS e analizzate con citofluorimetria a flusso. I marker intracitoplasmatici possono anche essere rilevati utilizzando delle tecniche specifiche di permeabilizzazione, come saponina allo 0.5%, triton x100 o etanolo. 6. Molti marker disponibili danno informazioni importanti riguardo i disordini della superficie oculare; l'espressione di HLA-DR attraverso le cellule epiteliali, è attualmente il gold standard per la valutazione dell'infiammazione. 	Brignole et al. 2004
Video Web	Non disponibile.	
Materiali	<ol style="list-style-type: none"> 1. Filtri in polietere sulfone (Suppor®, Gelman Sciences Ann Arbor, MI, USA), 13 mm di diametro con pori di 0.20 µm. 2. Paraformaldeide appena preparato e conservato a 4° C, anticorpi monoclonali e materiale per l'immunostaining. 3. Citofluorimetro a flusso. 	
Variazioni della tecnica	[V2] citologia brush per la raccolta di cellule prima delle procedure della citofluorimetria a flusso.	Fujihara et al 1997
Valore diagnostico	Questa versione: [√] HLA-DR minore del 45% di cellule positive e 18.000 MESF (equivalente molecolare del fluorocromo solubile) in occhi normali. Ampiamente sopra questi valori nei disturbi infiammatori della superficie oculare. Citare le statistiche indicanti i valori diagnostici del test.	Brignole et al. 2004
Ripetibilità	Tecnica standard affidabile nel tempo e da un laboratorio all'altro.	
Problemi del test	Questa procedura è altamente tecnica e richiede un laboratorio fornito di citofluorimetro a flusso e uno staff che abbia familiarità con il procedimento di immunostaining e di citofluorimetria a flusso su campioni paucicellulari.	

continua

<i>continua</i> APPENDICE 16		
PROSPETTIVE	Devono ancora essere testati molti marker per una larga varietà di applicazioni con ulteriori approfondimenti della conoscenza fisiopatologia delle malattie della superficie oculare.	
Glossario	HLA-DR: antigene leucocitario maggiore, complesso di istocompatibilità umana di classe II, recettore della superficie cellulare.	

Bibliografia

- Baudouin C, Brignole F, Becquet F, et al. Flow cytometry in impression cytology specimens. A new method for evaluation of conjunctival inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997a;38:1458-1464.
- Bourcier T, De Saint-Jean M, Brignole F, et al. Expression of CD40 and CD40 ligand in the human conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:120-126.
- Brignole F, Becquet F, Pisella PJ, et al. Expression of Fas antigen (CD95) in the human conjunctival epithelium. Positive correlation with class II HLA DR expression in inflammatory conditions. *Exp Eye Res* 1998;67:687-697.
- Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356-1363.
- Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. and Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-95.
- Brignole F, Ott AC, Warnet JM, Baudouin C. Flow cytometry in conjunctival impression cytology: a new tool for exploring ocular surface pathologies. *Exp Eye Res* 2004;78:473-481.
- Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, et al. Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique. *Diagn Cytopathol* 1997;17:456-460.
- Pisella PJ, Brignole F, Debbasch C, et al. Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 2000;107:1841-1849.
- Pisella, PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost, preserved timolol and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-1368.

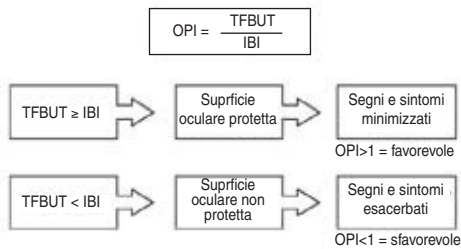
APPENDICE 17		
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	Maurizio Rolando	1 novembre 2004 11 gennaio 2006
Test	Ferning Test (TFT)	BIBLIOGRAFIA
Per diagnosticare	Qualità delle lacrime (concentrazione elettrolitica), KCS, Iperosmolarità.	
Versione del test	[V1] Ferning test lacrimale (raccolta di lacrime con asticella). [V2] Raccolta di lacrime con capillare di vetro.	Rolando 1984 Norn 1994
Descrizione	Viene raccolta una goccia di lacrime dal menisco inferiore e messa sul vetrino, lasciata essiccare per evaporazione. Si possono osservare e classificare varie forme di strutture di cristallizzazione sulla base degli schemi di felcizzazione.	Golding et al. 1994 Rolando 1986-88 Pearce, Tomlinson 2000
Conduzione del test	<ol style="list-style-type: none"> 1. Il soggetto viene fatto sedere, con la testa in posizione comoda, davanti a una luce fioca. 2. Con lo sguardo rivolto verso l'altro, usando una micropipetta, viene raccolto circa 1 microlitro dal menisco inferiore. 3. Il fluido è poi lasciato cadere su un vetrino da microscopio ed esposto a evaporazione a 20 ± 3 °C per 10 minuti. 4. Il campione viene poi osservato sotto il microscopio con un ingrandimento di 100-400 (si ottiene una migliore visibilità con un microscopio a contrasto di fase). 5. Le strutture della cristallizzazione (ferning) vengono classificate in 4 classi: Tipo 1: vasta arborizzazione uniforme; Tipo 2: abbondante felcizzazione ma di grandezza minore; Tipo 3: felcizzazione incompleta e parzialmente presente; Tipo 4: felcizzazione assente. <p>I tipi 1 e 2 sono normali e i tipi 3 e 4 sono anormali.</p>	Rolando 1984-86
Video Web	Non disponibile.	
Materiali	<ul style="list-style-type: none"> • Vetro capillare. • Vetrini da microscopio puliti [] • Microscopio luminoso (a contrasto di fase è utile ma non necessario). 	
Standardizzazione	<p>Momento della giornata: [qualsiasi]. Temperatura: [20-28°]. Umidità: [l'alta umidità rallenta il tempo di cristallizzazione]. Velocità dell'aria: [l'effetto di un'eccessiva velocità dell'aria non è stato studiato ma l'aumento dell'evaporazione potrebbe avere un impatto sullo sviluppo della cristallizzazione]. Illuminazione: [il livello di illuminazione sembra essere irrilevante allo sviluppo dei cristalli una volta che il campione è stato raccolto e versato].</p> <p>Altro: [Evitare eccessiva luce e il contatto con il margine palpebrale per diminuire la lacrimazione riflessa].</p>	
Variazioni della tecnica	Nella versione originale, [V1] la raccolta di lacrime è stata effettuata con l'attrazione capillare attraverso un'asticella di 0.5mm messa a contatto con le lacrime nel fornice inferiore. La seconda versione usa un capillare a contatto con il fluido del menisco inferiore. Questo aumenta la riproducibilità, con un coefficiente di variazione del 6.4%.	Norn 1994
Valore diagnostico	Questa versione: [] Altra versione: [2] Valore pronostico 86.6%	Albach et al. 1994
Ripetibilità	<p>Accordo intra-osservatore. [accordo intra-osservatore del 94.50% ($\kappa = 0.76$; CI = 0.67 – 0.86).-].</p> <p>Accordo inter-osservatore. [accordo inter-osservatore 92.10% ($\kappa = 0.56$; CI = 0.56 – 0.75)].</p>	Pensyl and Dillehay 1998
Sensibilità	(Veri positivi) [82.2%]. [Cut-off: Tipo III o peggiore secondo la classificazione precedentemente riportata 6-7].	Albach et al. 1994
Specificità	(100 – falsi positivi) [92.5%]	Albach et al. 1994

continua

<i>continua</i> APPENDICE 17		
Altre affermazioni	94% sensibilità. 75% specificità. [Cut-off: Tipo III o peggiore secondo la classificazione precedentemente riportata 6-7]. 92% sensibilità. 83% specificità. [Cut-off: Tipo III o peggiore secondo la classificazione precedentemente riportata 6-7].	Norn 1994 Rolando 1986
Problemi del test	Bisognerebbe fare attenzione a non stimolare la lacrimazione riflessa durante il prelevamento del campione, il microscopio luminoso non è spesso disponibile. Nonostante una buona capacità clinica di separare i pazienti normali da quelli affetti da occhio secco, l'effettivo significato dei risultati non è ancora conosciuto. [Test influenzato da condizioni estreme di temperatura e umidità].	
Prospettive	Sarebbe interessante studiare la correlazione tra le configurazioni della cristallizzazione (tipi di test da I a IV) e il livello dell'osmolarità del film lacrimale.	
Glossario	TFT: ferning test lacrimale.	

Bibliografia

- Albach KA, Lauer M, Stolze HH. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca in rheumatoid arthritis. The value of various tests. *Ophthalmologie* 1994 Apr;91(2):229-34.
- Golding TR, Baker AT, Rechberger J, Brennan NA. X-ray and scanning electron microscopic analysis of the structural composition of tear ferns. *Cornea* 1994 Jan;13(1):58-66.
- Norn M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994 Jun;72(3):369-72.
- Pearce EI, Tomlinson A. Spatial location studies on the chemical composition of human tear ferns. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000 Jul;20(4):306-13.
- Pensyl CD, Dillehay SM. The repeatability of tear mucus ferning grading. *Optom Vis Sci* 1998 Aug;75(8):600-4.
- Rolando M. Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes. *Chibret Int J Ophthalmol* 1984;2(4):32-41.
- Rolando M, Baldi F, Calabria G. Tear mucus ferning test in keratoconjunctivitis sicca. In: Holly FJ, Lamberts DW, MacKeen DL, Eds. The precocular tear film in health, disease, and contact lens wear. 1st Intern Tear Film Symposium. Lubbock (Texas, USA), Dry Eye Institute, 1986, 203-210.
- Rolando M, Baldi F, Zingirian M. The effect of hyperosmolarity on tear mucus ferning. *Fortschr Ophthalmol* 1986;83:644-646.
- Rolando M, Baldi F, Calabria G. Tear mucus crystallization in children with cystic fibrosis. *Ophthalmologica* 1988;197(4):202-6.

APPENDICE 18			
DEWS	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO		
Relatore	Mark B. Abelson e George W. Ousler III	5 novembre 2004	
Test	Indice di protezione oculare (OPI)	Ousler et al. 2002	
Per diagnosticare	La protezione della superficie oculare. Il rischio di danno della superficie oculare.		
Versione	[V1]		
Descrizione	Il principio del test: quando il tempo di rottura del film lacrimale (TFBUT) è più breve dell'intervallo di ammiccamento (IBI), gli occhi sono esposti al rischio di danno focale della superficie oculare. L'Indice di Protezione Oculare è il rapporto del TFBUT e IBI (TFBUT/IBI); se il punteggio dell' OPI è < 1, allora la cornea del paziente è a rischio e se il punteggio dell'OPI è ≥ 1 la cornea non è a rischio.	Ousler et al. 2002	
Nota generale	Dopo aver analizzato il rapporto tra il TFBUT e l'intervallo tra un ammiccamento e l'altro (IBI = tempo trascorso tra due ammiccamenti completi), è ipotizzabile che la loro interazione favorisca l'integrità della superficie oculare. Per esempio, la superficie oculare è protetta quando il TFBUT è in accordo o supera l'IBI. Questa relazione può essere clinicamente importante perché esposizioni ripetute e intermittenti della cornea con deficienza di film lacrimale portano a sintomi e segni come cheratite e rossore. Un indice conosciuto come Indice di Protezione Oculare (OPI) può essere usato per quantificare l'interazione tra l' IBI e il TFBUT. L'OPI si calcola dividendo il TFBUT per l'IBI. Se il punteggio dell'OPI è <1, la cornea di un paziente è a rischio, se il punteggio dell' OPI è ≥ 1 non lo è. Questo approccio per misurare le alterazioni nel TFBUT è risultato utile per valutare i fattori che causano l'occhio secco e per stabilire le terapie.		
Conduzione del test	<ol style="list-style-type: none"> 1. Completare un conteggio visivo del numero di ammiccamenti per minuto mentre il paziente legge la tabella ETDRS. 2. Calcolare l'IBI = 60 diviso il numero di ammiccamenti per minuto. 3. Misurare il TFBUT. 4. Dividere il TFBUT per l'IBI per determinare il punteggio OPI. 	<p style="text-align: center;">Indice Protezione oculare (OPI)</p> $OPI = \frac{TFBUT}{IBI}$ 	Ousler et al. 2002
Video Web	Non disponibile.		
Materiali	Registratore tasso di ammiccamento – • Tabella ETDRS o test visivo standard; Misurazione TFBUT – • Fluoresceina sodica 2% senza conservanti. • Micropipetta. • oppure strisce D.E.T.	Vedi schema TFBUT per dettagli sul test TFBUT	
Standardizzazione	Momento della giornata [✓] Temperatura [✓] Umidità [✓] Velocità dell'aria [✓] Illuminazione [✓]		
Valori diagnostici	Punteggio OPI ≥ 1 = superficie oculare protetta. Punteggio OPI < 1 = superficie oculare non protetta.		
Glossario	OPI = Indice di Protezione Oculare. TFBUT = Tempo di rottura del film lacrimale. IBI = Intervallo di ammiccamento.		

Bibliografia

- 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:www.arvo.org
- Nally L, Ousler G, Abelson M. Ocular discomfort and tear film break-up time in dry eye patients: A correlation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4:1436
- Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B. Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1121-1125
- Abelson M, Ousler G, Emory T. Dry eye syndrome: diagnosis, clinical trials, and pharmaceutical treatment-‘improving clinical trials’. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B. Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1079-86

APPENDICE 19		
DEW	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	Alan Tomlinson	10 gennaio 2006
Test	Fluorofotometria (fluorimetria) – flusso lacrimale	
Diagnosi	Cambiamenti del flusso lacrimale nella deficienza della componente acquosa (ATD).	BIBLIOGRAFIA
Versione del test	[Versione 1] Fluorofotometria scanning automatico (Fluorotron Master, Coherent Inc, Palo, Alto, CA).	
Descrizione	Per calcolare il flusso lacrimale dalla misurazione del volume e del turnover lacrimale.	
Conduzione del test	<p>Tasso di turnover lacrimale</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il soggetto viene fatto sedere con il mento appoggiato al Fluorotron (regolando l'adattatore del segmento anteriore). Vengono fatti degli aggiustamenti orizzontali e verticali per allineare l'occhio del soggetto al raggio ottico dello strumento. 2. Vengono fatte tre scansioni per stabilire l'autofluorescenza intrinseca della cornea. 3. Viene instillata una goccia di 1 µl di fluoresceina sodica 2% nel fornice inferiore con una pipetta. 4. Le scansioni iniziali vengono prese 1 minuto dopo l'instillazione, poi con intervalli di 2 minuti e successivamente di 20 minuti. 5. Il valore dell'autofluorescenza corneale intrinseca viene sottratto da tutti i valori ottenuti dalla fluorescenza del film lacrimale, prima dell'analisi dei dati. 6. La concentrazione di fluoresceina a ogni intervallo è calcolata con le scansioni del Fluorotron ottenute a tutti gli intervalli 4 minuti dopo l'instillazione, per evitare la lacrimazione riflessa iniziale causata dall'instillazione. 7. Il deterioramento della fluoresceina è calcolato dal log della curva ottenuto dalla formula: $T_o(t_0) = \frac{100 [C_i(t_0) - C_i(t_0+1)]}{C_i(t_0)} \quad (\%/min)$ <p>Dove $C_i(t)$ = concentrazione di fluoresceina nel film lacrimale al momento t (min).</p> <p>Supponendo un deterioramento monofasico della fluorescenza a partire da 5 minuti dopo l'instillazione con un tempo di deterioramento costante β (min^{-1}):</p> $C_i(t) = C_i(0).e^{\beta t} \quad (ng/ml)$ <p>si ottiene:</p> $T_i(t_0) = 100 (1 - e^{\beta t}) \quad (\%/min)$ <p>Questo calcolo può essere effettuato utilizzando il software ANT_SEGMENT tear.</p> <p>Volume lacrimale</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il soggetto viene fatto sedere con il mento appoggiato al Fluorotron (regolando l'adattatore del segmento anteriore). Vengono fatti degli aggiustamenti orizzontali e verticali per allineare l'occhio del soggetto al raggio ottico dello strumento. 2. Vengono fatte tre scansioni per stabilire l'autofluorescenza intrinseca della cornea. 3. Viene instillata una goccia di 1 µl di fluoresceina sodica 2% nel fornice inferiore con una pipetta. 4. Le scansioni iniziali vengono prese 1 minuto dopo l'instillazione, poi con intervalli di 2 minuti e successivamente di 20 minuti. 5. Il valore dell'autofluorescenza corneale intrinseca viene sottratto da tutti i valori ottenuti dalla fluorescenza del film lacrimale, prima dell'analisi dei dati. 6. La concentrazione di fluoresceina a ogni intervallo è calcolata con le scansioni del Fluorotron ottenute a tutti gli intervalli 4 minuti dopo l'instillazione, per evitare la lacrimazione riflessa iniziale causata dall'instillazione. 7. Il deterioramento della fluoresceina è calcolato dal log della curva ottenuto dalla formula: $T_o(t_0) = \frac{100 [C_i(t_0) - C_i(t_0+1)]}{C_i(t_0)} \quad (\%/min)$ <p>dove $C_i(t)$ = concentrazione di fluoresceina nel film lacrimale al momento t (min).</p> <p>Supponendo un deterioramento monofasico della fluorescenza a partire da 5 minuti dopo l'instillazione con un tempo di deterioramento costante β (min^{-1}):</p> $C_i(t) = C_i(0).e^{\beta t} \quad (ng/ml)$	<p>Kuppens 1992 Van Best 1995</p> <p>Van Best 1995 Kuppens 1992</p> <p>Van Best 1995</p>

continua

continua APPENDICE 19		
	<p>si ottiene:</p> $T_t(t_0) = 100 (1 - e^{kt}) \quad (\%/min)$ <p>Questo calcolo può essere effettuato utilizzando il software ANT_SEGMENT tear. Il volume lacrimale viene allora calcolato da:</p> $V_t = (C_{0a} \cdot C_m^{-1} \cdot k^{-1} - 1) V_d$ <p>Dove: Cd = concentrazione di fluoresceina nella goccia Cm = concentrazione di fluoresceina iniziale calcolata dall'estrapolazione con il Fluorotron in ng/ml k = fattore di correzione (k = 250) per la risoluzione limitata spaziale del Fluorotron e Vd = volume per goccia in ml</p> <p>Calcolo del flusso lacrimale:</p> $\text{Flusso lacrimale} = \frac{V_t}{T_0(t_0)} \quad (\mu l/min)$	<p>Kuppens 1992</p> <p>Mishima 1965</p>
Video Web	Non disponibile	
Materiali	Fluorotron Master. Fluoresceina sodica 2% Mimims (Chauvin, UK). Pipetta P2 Pipetman a spostamento ad aria (Gilson, Villiers-le-Bel, France). Strisce sterili usa e getta (Gilson, Villiers-le-Bel, France).	
Variazioni della tecnica	Si possono adottare diverse concentrazioni e volumi di instillazione di fluoresceina, p.es. 1% e 0.5 -2 µl.	
Standardizzazione	Momento della giornata [✓] Temperatura [] Umidità [] Velocità aria [ferma] Illuminazione [scarsa] Altro: [L'ammiccamento viene iniziato immediatamente prima della scansione per assicurare l'uniformità dello spessore lacrimale]	Pearce et al. 2000
Valore diagnostico	Questa versione: [] Determinazione del flusso lacrimale, un'indicazione della deficienza della componente acquosa del film lacrimale. Per ottenere delle valutazioni sul drenaggio lacrimale dall'occhio. Altra versione: []	Mathers, Daley 1996 Mathers et al. 1996 Gobbels et al. 1992
Ripetibilità	Variazione intra-osservatore. [Non rilevante] Variazione inter-osservatore. [Non rilevante]	Mishima et al. 1966 Van Best 1995
Problemi del test	Alti costi dell'equipaggiamento di base. Tempo richiesto per la misurazione. Misure indirette (surrogati) dell'efflusso lacrimale e del volume supponendo che la fluoresceina e la componente acquosa vengano eliminati dall'occhio in uguale quantità. L'assorbimento della fluoresceina nel tessuto oculare può essere un fattore nei pazienti dell'occhio secco e può diminuire l'apparente tasso di deterioramento.	
Soluzioni del test	Utilizzare coniugati ad alto peso molecolare.	McNamara et al. 1998
Prospettive	La produzione di un fluorofotometro meno caro. Lo sviluppo di un test ridotto che includa 6 misurazioni per un totale di 10 minuti (turnover lacrimale). La combinazione di flusso lacrimale (µl/min) e tasso di evaporazione (µl/min) che fornisce un valore di «flusso lacrimale totale» nell'occhio e una stima della produzione lacrimale totale. Questo permetterebbe l'analisi della proporzione delle lacrime eliminate dall'evaporazione e/o dal drenaggio nelle varie forme di occhio secco.	Pearce et al. 2000 Mathers, Daley 1996 Mathers 2004

Bibliografia

- Gobbels M, Goebels G, et al. Tear secretion in dry eyes as assessed by objective fluorophotometry. *Ger J Ophthalmol* 1992; 1:350-353.
- Kuppens EV, Stolwijk TR, et al. Basal tear turnover and topical timolol in glaucoma patients and healthy controls by Fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:3442-3448.
- Mishima S. Some physiological aspects of the precorneal tear film. *Arch Ophthalmol* 1965;73:233-241.
- Mishima S, et al. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 1966; 5:264-275.
- Mathers WD, Daley TE. Tear film and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996; 103:664-669.
- Mathers WD, Lane J, Zimmerman M. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996; 15:229-334.
- Mathers WD. Evaporation from the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004; 78:389-394.
- Van Best JA, et al. Measurement of basal tear turnover using a standardised protocol. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233:1-7.
- McNamara NA, et al. Fluorometry in contact lens research: The next step. *Optom Vis Sci* 1998; 75:316-322.
- Pearce EI, Keenan BP, McRory C. An improved fluorophotometric method for tear turnover assessment. *Optom Vis Sci* 2001; 78:30-36.

APPENDICE 20		
DEW	OCCHIO SECCO: SCHEMA DI TEST DIAGNOSTICO	
Relatore	Stephen Kaye	18 aprile 2006
Test	Indice funzione lacrimale (modifica di Liverpool) Email: TFI@clineng-liverpool-nhs.com	
Per diagnosticare	Valutare le dinamiche lacrimali di produzione e drenaggio e rilevare i soggetti affetti da occhio secco.	Ono et al. 1991 Xu et al. 1995(a) Xu et al. 1995(b) Kaye et al. 2001
Versione del test	Il test è una modifica di quello descritto da Xu et al (1995) e dipende dall'uso di strisce di carta assorbente già predisposte contenenti fluoresceina. Il test è stato pensato per permettere la misurazione diretta del TFI utilizzando delle strisce lacrimali già predisposte.	Kaye et al. 2001
Descrizione	Il TFI è il quoziente del valore di Schirmer e del tasso di eliminazione lacrimale (TCR).	
Conduzione del test	Una striscia imbevuta di fluoresceina viene messa sul margine palpebrale inferiore alla giunzione tra il terzo medio e quello laterale della palpebra. 1. L'occhio viene chiuso lasciando la striscia per 3 minuti. 2. Una volta tolta, viene misurata la distanza tra l'incisura della striscia e il fronte di diluizione della colorazione, utilizzando la classificazione in dotazione. 3. La striscia viene fatta asciugare all'aria e 4. L'intensità della colorazione viene paragonata con quella del panel calibrato delle diluizioni, (che varia da 1: 1 a 1: 128) per determinare il TCR. 5. Viene definito il TFI come il quoziente del test di Schirmer e di TCR.	
Video Web	Non disponibile.	
Materiali	<ul style="list-style-type: none"> • Il kit standard offre una busta di cartoncino contenente quattro sacche trasparenti. • Ogni sacca contiene 4 strisce sterili monodose rivestite di fluoresceina con una classificazione di colori di riferimento. • Una classificazione di misurazione è stampata sulla busta insieme a • Un nomogramma e • Le istruzioni. <p>Il kit, contenente le strisce già predisposte insieme alle istruzioni, alla classificazione delle misurazioni e alla classificazione dei colori è fornito dal Dept. Clinical Engineering of the Royal Liverpool University Hospital, Prescot Street Liverpool L7 8XP. Per ulteriori informazioni: Email: TFI@clineng-liverpool-nhs.com</p>	
Variazioni della tecnica	Il TFI come descritto da Xu et al. (1995).	
Standardizzazione	La procedura è standardizzata. Le strisce sono predisposte all'uso.	
Valore diagnostico	L'identificazione di soggetti affetti da deficienza della componente acquosa del film lacrimale, per esempio sindrome di Sjogren.	
Sensibilità	Un TFI minore di 40 è sensibile al 100% in pazienti con occhio secco SS.	Kaye et al. 2001
Specificità	I pazienti con la sindrome di Sjogren hanno un TFI più alto di 95%, un intervallo di confidenza di 15 (12 se è stato utilizzato un anestetico).	Kaye et al. 2001
Altre affermazioni	Una minore differenza inter-oculare e una minore variabilità del metodo originale.	Kaye et al. 2001
Problemi del test	Come per il test di Schirmer, è scomodo. Inoltre, si verifica una colorazione della superficie oculare nel punto di contatto della striscia con la congiuntiva dopo l'utilizzo della fluoresceina o del rosa bengala.	
Prospettive	Mettere in atto il TFI usando strisce già predisposte con corrispondente diluizione del colore è un metodo ad alta sensibilità per rilevare i pazienti con occhio secco SS. Il test può essere usato da personale non oftalmicamente addestrato. Ci si può riferire ai soggetti con un TFI minore di 40 per una valutazione oftalmica	
Glossario	TFI: indice della funzione lacrimale.	

Bibliografia

- Kaye SB, Sims G, Willoughby C, et al. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001;85;193-199.
- Ono M, Yoshino K, Ogawa Y, et al. Tear clearance rate in normal and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 1991;32:1113.
- Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear Function Index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995a;113:84-88.
- Xu KP, Tsubota K. Correlation of tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. *Br J Ophthalmol* 1995b;79:1042-1045.