

MEDinformer

Speciale Oftalmologia

Rapporto
del Gruppo di Lavoro Internazionale
sulla disfunzione della ghiandola
di Meibomio

MEDinformer – Speciale Oftalmologia
Registrazione n° 176 del 25.03.02
presso il Tribunale di Milano

Direttore responsabile: Susan Redwood

Realizzazione, redazione e grafica:
Hippocrates Edizioni Medico-Scientifiche srl
Via Vittor Pisani, 22 - 20124 Milano - Tel. 02.67100800 - Fax 02.67074286
e-mail: redazione@hippocrates.it
www.hippocrates.it
© 2011 Hippocrates Edizioni Medico-Scientifiche srl

Stampa: Prontostampa - Fara Gera d'Adda, BG

Chiuso in tipografia: novembre 2011

Rapporto del Gruppo di Lavoro Internazionale sulla disfunzione della ghiandola di Meibomio

Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron, Ben J. Glasgow, Murat Dogru, Kazuo Tsubota, Michael A. Lemp, David A. Sullivan

Introduzione

La disfunzione della ghiandola di Meibomio (*Meibomian Gland Dysfunction: MGD*) potrebbe essere la causa principale della sindrome dell'occhio secco. Nonostante la MGD influenzi la salute e il benessere di milioni di persone in tutto il mondo, non vi è un consenso sulla sua definizione, classificazione e diagnosi, né sul suo trattamento. Per arrivare a tale consenso, la *Tear Film & Ocular Surface Society* (TFOS; <http://www.tearfilm.org/>), un'organizzazione senza scopo di lucro, ha costituito il Gruppo di Lavoro Internazionale sulla MGD (www.tearfilm.org/mgdworkshop/index.html). Gli obiettivi del gruppo di lavoro sono i seguenti:

- sviluppare una comprensione attuale della definizione e classificazione della MGD;
- valutare, basandosi sull'evidenza scientifica, la struttura e la funzione della ghiandola di Meibomio in condizioni normali e patologiche;
- valutare la prevalenza e i fattori di rischio associati alla disfunzione meibomiana;
- definire, in modo critico, la struttura dei lipidi meibomiani e la loro interazione con le altre componenti del film lacrimale;
- identificare metodiche diagnostiche, valutative e classificative, riguardanti la gravità della MGD;
- sviluppare linee guida per il trattamento e la presa in carico dei pazienti affetti da MGD;
- elaborare norme adatte per la progettazione delle sperimentazioni cliniche, al fine di valutare interventi farmacologici per il trattamento della MGD;
- redigere una sintesi di linee guida per ricerche future sulla MGD.

Il gruppo di lavoro sulla MGD, dopo un impegno durato oltre 2 anni, ha concluso il suo rapporto alla fine del 2010. La ricerca ha coinvolto oltre 50 clinici e ricercatori a livello internazionale che, suddivisi in sottocommissioni, hanno esaminato i dati pubblicati in letteratura e le evidenze scientifiche. I resoconti delle sottocommissioni sono stati messi a disposizione di tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro, presentati in dibattito pubblico e discussi in modo interattivo.

Il rapporto completo del Gruppo di Lavoro, pubblicato in inglese sul numero di marzo 2011 della rivista *Investigative Ophthalmology & Visual* (Special Issue 2011, Vol. 52, No. 4), è stato tradotto in cinese, olandese, francese, tedesco, greco, italiano, giapponese, polacco, portoghese, spagnolo, russo e turco. Le traduzioni sono disponibili sul sito web della TFOS.

Qui di seguito riportiamo un riepilogo delle conclusioni e raccomandazioni del Gruppo di Lavoro della TFOS sulla MGD che possono essere consultate nella versione integrale disponibile *on line* in libero accesso.

Definizione e classificazione della MGD

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

Le spiegazioni scientifiche riguardo alla terminologia utilizzata in questa definizione sono numerose: il termine "disfunzione" è impiegato perché la funzione delle ghiandole di Meibomio è alterata, mentre il termine "diffusa" è usato perché il disturbo coinvolge la maggior parte delle ghiandole di Meibomio. Il coinvolgimento localizzato delle ghiandole di Meibomio, come nel caso del calazio, tende a non causare anomalie del film lacrimale o degli epitelii della superficie oculare e quindi non viene considerato nel contesto della MGD.

Gli aspetti preminenti della MGD sono rappresentati dall'ostruzione degli orifizi e dei dotti escretori delle ghiandole di Meibomio e dalle alterazioni qualitative e/o quantitative a carico del secreto ghiandolare.

Inoltre, la definizione di MGD comprende anche il sintomo "irritazione oculare", poiché si tratta di un disturbo che preoccupa molto il paziente e spesso anche il medico. In effetti, l'obiettivo principale del trattamento della MGD è il miglioramento della sintomatologia lamentata dal paziente.

Il ruolo dell'infiammazione nell'eziologia della MGD è controverso e incerto.

Recenti studi hanno utilizzato i termini "blefarite posteriore" e MGD come sinonimi, sebbene essi non siano intercambiabili. Infatti, il termine "blefarite posteriore" è impiegato per descrivere gli stati infiammatori del margine palpebrale posteriore, dei quali la MGD è solo una delle possibili cause. Nelle prime fasi, la MGD può non essere associata a segni clinici caratteristici della blefarite posteriore. Il paziente può risultare sintomatico ma anche asintomatico, configurando quello che può essere definito come stadio subclinico.

Con il progredire della MGD, la sintomatologia assume una maggiore connotazione e i segni di coinvolgimento del margine palpebrale, come i cambiamenti della spremibilità, della qualità della componente lipidica e l'arrossamento del bordo palpebrale, possono diventare più visibili. A questo punto si parla di blefarite posteriore secondaria a MGD.

Come già accennato, il termine "disfunzione" viene utilizzato per descrivere la presenza di anomalie funzionali a carico della ghiandola di Meibomio. Per contro, il termine "patologia" delle ghiandole di Meibomio definisce una più vasta serie di anomalie ghiandolari, incluse la neoplasia e le alterazioni congenite. Altri termini, quali *meibomite* o *meibomianiti* descrivono un sottoinsieme di disturbi della MGD associati all'infiammazione delle ghiandole di Meibomio. Tuttavia, sebbene la flogosi possa risultare importante nella classificazione e nella terapia della MGD, queste definizioni non sono sufficientemente esaustive, in quanto l'infiammazione non è sempre presente.

La MGD può essere classificata in base alle alterazioni anatomiche, ai cambiamenti fisiopatologici o alla gravità della patologia. Qualsiasi sistema di classificazione deve soddisfare le esigenze sia del medico sia del ricercatore; quella basata sulla fisiopatologia sembra corrispondere meglio a queste esigenze.

In base alla secrezione delle ghiandole di Meibomio, è stata proposta una classificazione della MGD in due categorie principali: stati di basso deflusso e stati di alto deflusso (*figura 1*). I primi vengono ulteriormente classificati in iposecretori o ostruttivi, con sottocategorie cicatriziale e non-cicatriziale.

La MGD iposecretoria descrive la condizione di diminuzione di deflusso della componente lipidica, dovuta ad anomalie delle ghiandole di Meibomio, in assenza di un'ostruzione significativa. La

MGD ostruttiva, invece, è dovuta all'ostruzione del dotto terminale; nella forma cicatriziale gli orifici ghiandolari sono stirati posteriormente nella mucosa, mentre in quella non-cicatriziale rimangono localizzati nella loro posizione normale.

La MGD ipersecretorica è caratterizzata dal deflusso eccessivo di lipidi sul margine palpebrale che risulta visibile premendo il tarso durante l'esame clinico.

Ogni categoria di MGD ha anche cause primarie, che si riferiscono a condizioni per le quali non ci sono cause o eziologia identificabili.

Globalmente la MGD può portare ad alterazioni del film lacrimale, sintomi d'irritazione oculare, infiammazione e occhio secco.

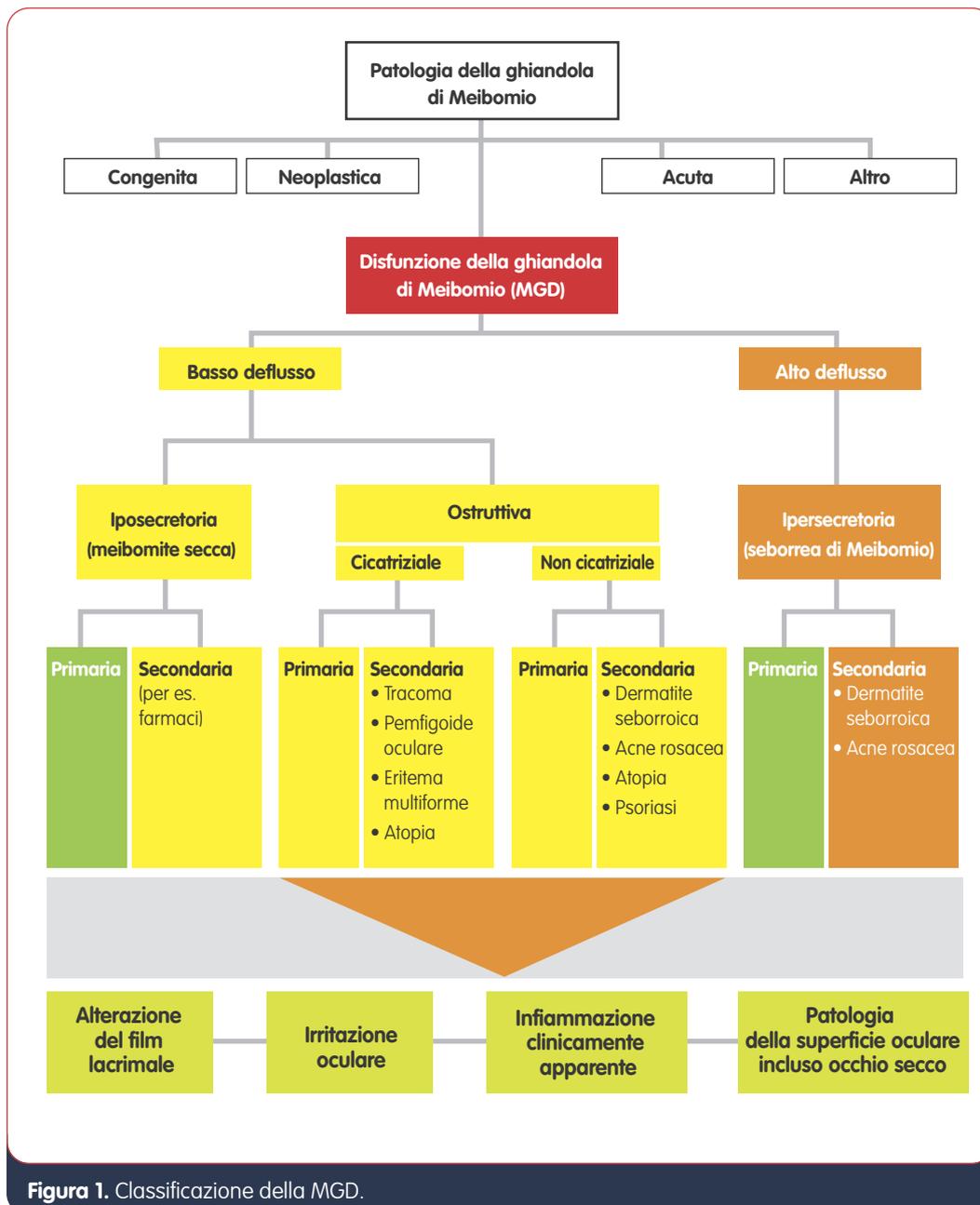


Figura 1. Classificazione della MGD.

Anatomia, fisiologia e fisiopatologia della MGD

Le ghiandole di Meibomio sono grandi ghiandole sebacee situate nei tarsi palpebrali, deputate alla sintesi e alla secrezione attiva di lipidi e proteine che sono rilasciati ai margini palpebrali superiore e inferiore, anteriormente alla giunzione mucocutanea. I lipidi ghiandolari si stendono sul film lacrimale per garantirne la stabilità e prevenirne l'evaporazione.

Le ghiandole di Meibomio, a differenza di altre ghiandole sebacee, non hanno un contatto diretto con i follicoli piliferi. Ogni ghiandola è composta da molteplici acini secretori contenenti meibociti, canalicoli laterali, un dotto centrale e un dotto escretore terminale che si apre nel margine palpebrale posteriore. Il numero e il volume delle ghiandole di Meibomio sono maggiori nella palpebra superiore rispetto a quella inferiore, ma rimane da determinare il relativo contributo funzionale delle ghiandole superiori e inferiori al film lacrimale. Inoltre, non sono note la sorgente o le sorgenti di cellule staminali per questa ghiandola.

Le ghiandole di Meibomio sono densamente innervate e la loro funzione è regolata da androgeni, estrogeni, progestinici, acido retinoico, fattori di crescita e probabilmente da neurotrasmettitori. Le ghiandole producono lipidi polari e non polari, attraverso un processo complesso e solo parzialmente definito. Questi lipidi sono secreti nei dotti attraverso un processo di secrezione olocrina. Lo strato lipidico viene depositato sul margine palpebrale grazie alla contrazione muscolare durante il movimento palpebrale.

La MGD è causata in primo luogo dall'ostruzione del dotto terminale con secreto lipidico spesso e opaco contenente materiale cellulare cheratinizzato, dovuta all'ipercheratinizzazione dell'epitelio del dotto e all'aumento della viscosità del secreto lipidico (figura 2). Questo processo ostruttivo è influenzato

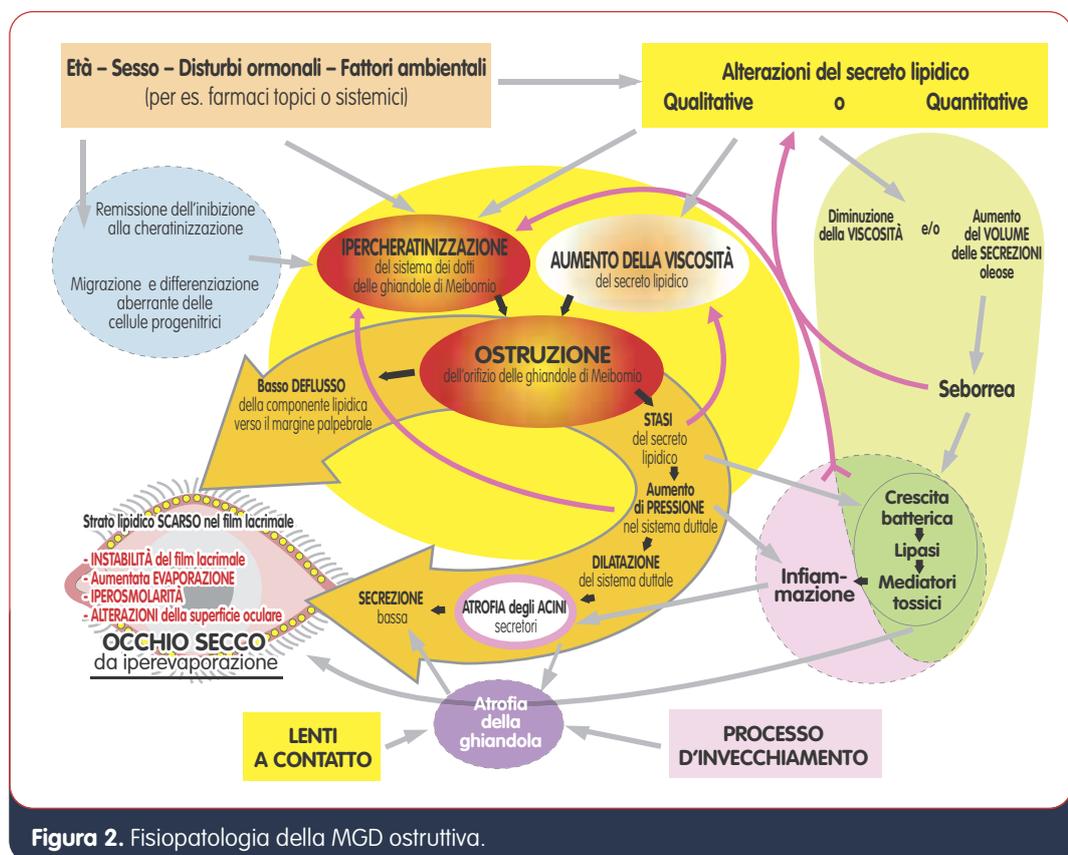


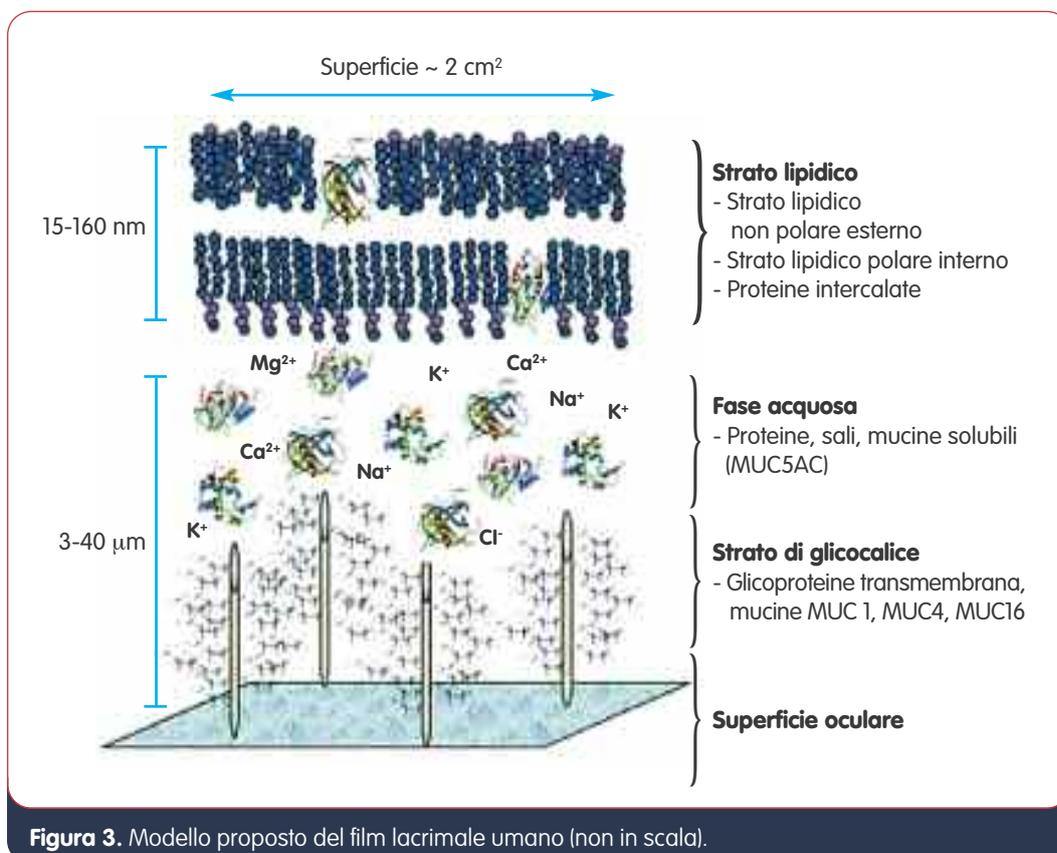
Figura 2. Fisiopatologia della MGD ostruttiva.

da fattori endogeni – l'età, il sesso e modificazioni ormonali – e da fattori esogeni, quali i trattamenti farmaceutici locali. L'ostruzione può portare a dilatazione cistica intraghiandolare, atrofia del tessuto ghiandolare, retrazione della ghiandola e ridotti livelli di secrezione, effetti che generalmente non coinvolgono cellule infiammatorie. Il risultato finale della MGD è una ridotta disponibilità della componente lipidica sul margine palpebrale e sul film lacrimale, che può portare a maggiore evaporazione, iperosmolarità e instabilità del film lacrimale, oltre che a un maggiore sviluppo batterico sul margine palpebrale, occhio secco da iperevaporazione, infiammazione e danno della superficie oculare. La MGD è una alterazione estremamente importante, notevolmente sottovalutata e molto probabilmente la causa più frequente della sindrome dell'occhio secco.

I lipidi del film lacrimale e le interazioni lipidi-proteine in condizioni normali e patologiche

Le ghiandole di Meibomio sono la fonte principale di lipidi per il film lacrimale umano. Le secrezioni ghiandolari sono costituite da una miscela complessa di vari lipidi polari e non-polari contenenti colesterolo ed esteri cerosi, diesteri, triacil-glicerolo, colesterolo libero, acidi grassi liberi e fosfolipidi. Lo strato lipidico si stende sul film lacrimale con la funzione di rallentare l'evaporazione della componente acquosa, preservare una superficie ottica di qualità e formare una barriera di protezione per l'occhio da agenti microbici e materiali organici, quali polvere o polline.

Una proposta di modello del film lacrimale umano è illustrata nella *figura 3*. Questo modello



incorpora proteine (per es. lipocalina, lisozima, proteine del surfattante B e C) intercalate e/o adsorbite allo strato lipidico esterno. Tali interazioni proteiche sembrano influenzare le proprietà fisiche e la tensione superficiale dello strato lipidico del film lacrimale. Il modello proposto presenta anche (O-acil)-omega-idrossi acidi grassi a catena molto lunga, che possono intervenire nella formazione del sottostrato lipidico surfattante intermedio tra i lipidi non polari più esterni e lo strato acquoso del film lacrimale.

La composizione lipidica della secrezione oleosa della ghiandola di Meibomio nell'uomo mostra molte similitudini tra individui sani, ma può presentare differenze nei soggetti affetti da MGD, alcune delle quali possono essere dovute alla maggiore presenza di certi tipi di batteri palpebrali commensali, che sono in grado di idrolizzare i lipidi. In effetti, la capacità degli antibiotici di inibire gli enzimi lipolitici batterici potrebbe spiegarne l'efficacia nel trattamento della MGD.

Il profilo lipidico della secrezione oleosa della ghiandola di Meibomio è diverso da quello del film lacrimale. Un aspetto particolarmente interessante, ma non ancora definito, è la quantità assoluta e relativa di lipidi polari, sia nella componente lipidica secreta dalla ghiandola di Meibomio sia nel film lacrimale.

Un'altra caratteristica dei lipidi del film lacrimale è che sembrano essere essenziali per il porto facile e confortevole delle lenti a contatto, ma al contempo formano depositi sulle lenti stesse. È possibile che il fatto di portare lenti a contatto possa alterare le ghiandole di Meibomio e/o lo strato lipidico, portando all'evaporazione del film lacrimale e procurando fastidio a livello della superficie oculare.

Epidemiologia e fattori di rischio associati alla MGD

Sebbene l'eziologia della MGD possa essere diversa da quella della sindrome da occhio secco (che è dovuta alla scarsa produzione di lacrime), le due condizioni condividono molte caratteristiche cliniche, quali sintomi d'irritazione oculare, alterata stabilità del film lacrimale e possibile compromissione della superficie oculare. Quando la MGD è sufficientemente grave, essa può contribuire all'insorgere di un secondo tipo di patologia dell'occhio secco, dovuto all'eccessiva evaporazione del film lacrimale. Queste sottocategorie non sono mutualmente esclusive e in realtà la loro associazione è estremamente frequente.

Lo studio epidemiologico della MGD è limitato dalla mancanza di una definizione comune e di una valutazione clinica standardizzata che caratterizzi questa patologia. I dati scientifici sulla storia naturale della MGD e sui processi che la causano sono scarsi. Non è ancora chiaro in quale fase del decorso della malattia si sviluppino i sintomi, né se si manifestino all'inizio o dopo il danno alle ghiandole di Meibomio e l'alterazione della secrezione di lipidi, o se invece insorgano a causa del danno ad altri tessuti della superficie oculare.

La diffusione della MGD varia molto. Un'evidenza molto forte è rappresentata dalla prevalenza della MGD nella popolazione asiatica (*tabella 1*), in cui vari studi riportano che può colpire tra il 46,2% e il 69,3% della popolazione. Diversamente, la prevalenza in popolazioni caucasiche varia dal 3,5% al 19,9%. Molti soggetti affetti da segni clinici di MGD lamentano anche sintomi di sindrome dell'occhio secco.

Numerosi fattori oftalmici, sistemici e correlati ai farmaci possono coesistere con la MGD o contribuire alla sua patogenesi. I fattori oftalmici possono includere blefarite anteriore, uso di lenti a contatto, *Demodex folliculorum* e sindrome dell'occhio secco. I fattori sistemici che possono causare la MGD includono deficit androgenico, sindrome di Sjögren, livelli di colesterolo, psoriasi, atopia, acne rosacea, ipertensione e iperplasia prostatica benigna (IPB). Farmaci associati alla patogenesi della MGD includono antiandrogeni, farmaci utilizzati nel trattamento della IPB, terapie ormonali

TABELLA 1. Studi sulla popolazione che forniscono stime sulla prevalenza della disfunzione della ghiandola di Meibomio.

Studio	Partecipanti	Etnicità	Parametro	Prevalenza (%)	Età (anni)
Beijing Eye Study	1.957	Cinesi continentali	Teleangectasia (asintomatica)	68	>40
			Teleangectasia (sintomatica per occhio secco)	69,3	
Japanese Study	113 pensionati	Giapponesi	Atrofia ghiandolare, spremibilità e natura della componente lipidica	61,9	>60
Shihpai Eye Study	1.361	Cinesi di Taiwan	Teleangectasia o ostruzione delle ghiandole di Meibomio	60,8	>65
Melbourne Visual Impairment Project	926	Caucasici	TFBUT <1 DS (10 sec.)	19,9	40-97
			TFBUT <1,5 DS (8 sec.)	8,6	
Salisbury Eye Evaluation	2.482	Caucasici	Ostruzione delle ghiandole di Meibomio o collaretti (gradi 2 e 3)	3,5	>65

TFBUT= *tear film break up time*

postmenopausa (per es. estrogeni e progestinici), antistaminici, antidepressivi e retinoidi, mentre gli acidi grassi omega-3 potrebbero svolgere un ruolo protettivo.

In sintesi, la MGD sembra essere un problema diffuso, con effetti potenzialmente molto negativi sul benessere oculare. Tuttavia, anche le informazioni basilari relative alla MGD, alla sua prevalenza, distribuzione geografica e demografica, ai suoi fattori di rischio e al suo impatto sulla salute oculare e sulla qualità della vita, stanno cominciando solamente ora ad essere raccolte e analizzate. La situazione era la stessa oltre un decennio fa per la sindrome dell'occhio secco e, da allora, i lavori di ricerca hanno registrato una forte crescita. Allo stesso modo, siamo convinti che questo sia il momento di intraprendere studi sistematici sulla MGD. Grazie alla ricerca sarà possibile acquisire una miglior conoscenza di questa patologia e cominciare a sviluppare strategie di prevenzione e cura.

Diagnosi della MGD

La diagnosi della MGD, sia isolata sia in associazione a danni della superficie oculare o a occhio secco, dovrebbe essere inserita nel contesto di diagnosi di qualsiasi patologia della superficie oculare. I test dovrebbero essere eseguiti in un ordine che minimizzi l'influenza del test precedente sui successivi. Nella *tabella 2* è elencata una serie di test raccomandati nella diagnosi della MGD e nei disturbi ad essa correlati, incluso l'occhio secco da iperevaporazione.

Test diagnostici per la MGD

In adulti asintomatici si consiglia di includere, tra gli esami di routine, la spremitura ghiandolare (per es. applicando una pressione digitale moderata sulla zona centrale della palpebra inferiore) per rilevare una MGD asintomatica e non evidente. La diagnosi di MGD può richiedere una valu-

tazione più approfondita del paziente, mediante tecniche diagnostiche appropriate, per valutare eventuali danni della superficie oculare e la secchezza oculare.

Nei pazienti con sintomi sulla superficie oculare o segni morfologici palpebrali di MGD (per es.

TABELLA 2. Test specializzati e non specializzati per la disfunzione della ghiandola di Meibomio e le patologie ad essa collegate. I test sulla funzione ghiandolare sono presentati per primi, poi quelli per le patologie connesse quali l'occhio secco.

Categoria di test	Test specifico(i)	Test per una clinica generale	Test per un reparto specializzato
Sintomi	Questionari	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED ecc.	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED ecc.
Segni			
Funzione delle ghiandole di Meibomio	Morfologia palpebrale	Microscopia con lampada a fessura	Microscopia con lampada a fessura; microscopia confocale
	Massa delle ghiandole di Meibomio		Meibografia
	Spremitività ghiandolare; qualità e volume della componente oleosa spremuta	Microscopia con lampada a fessura	Microscopia con lampada a fessura
	Serbatoio margine palpebrale		Meibometria
	Spessore, tempo di diffusione, tasso di diffusione dello strato lipidico del film lacrimale	Interferometria con lampada a fessura	Interferometria con lampada a fessura Interferometria video
Evaporazione lacrimale	Evaporimetria		Evaporimetria
Osmolarità	Osmolarità	Dispositivo TearLab, altro	Dispositivo TearLab, altro
Stabilità	Film lacrimale Strato lipidico del film lacrimale	TFBUT; OPI Tempo di diffusione	TFBUT; OPI Interferometria; tasso di diffusione; schema
Indici di volume e secrezione	Secrezione lacrimale	Schirmer 1	Fluorofotometria/Clearance con fluoresceina
	Volume lacrimale	Non disponibile	Volume con fluorofotometria
	Volume lacrimale	Altezza menisco lacrimale	Raggio di curvatura del menisco; meniscometria
	Clearance lacrimale	Indice film lacrimale	Indice film lacrimale
Superficie oculare	Colorazione della superficie oculare	Schema Oxford; schema NEI/Industry	Schema Oxford; schema NEI/Industry
Infiammazione	Biomarker		Citometria a flusso; <i>bead arrays</i> ; microarrays; spettrometria di massa: citochine e altri mediatori; interleuchine; metallo-proteinasi di matrice

OSDI = *ocular surface disease index*; DEQ = *dry eye questionnaire*; OCI = *ocular comfort index*; SPEED = *standard patient evaluation of eye dryness*; TFBUT = *tear film break up time*; OPI = *ocular protection index*

ostruzione dell'orifizio o segni al margine palpebrale), occorre valutare la funzionalità delle ghiandole di Meibomio applicando una pressione digitale sul terzo mediale (\pm nasale) delle palpebre superiori/inferiori, per determinare l'estensione e la gravità della MGD (qualità della spremibilità e della secrezione); l'esame deve essere condotto applicando una pressione digitale moderata o utilizzando una tecnica standardizzata. Il paziente dovrà essere ulteriormente esaminato per verificare la presenza di eventuali danni alla superficie oculare e della sindrome dell'occhio secco.

Test per la diagnosi dell'occhio secco MGD-correlato

Per la diagnosi dell'occhio secco correlato a MGD è raccomandato un approccio a due step: il primo consente di distinguere soggetti normali da pazienti con occhio secco di qualsiasi tipo (occhio secco generico); il secondo riguarda la diagnosi differenziale dell'occhio secco da iperevaporazione rispetto a quello da diminuzione della secrezione acquosa. A tal fine sono stati proposti due approcci, uno adatto a medici che lavorano in cliniche generalistiche e l'altro per ricercatori che lavorano in reparti specialistici. La base dell'evidenza dei test proposti varia a seconda del contesto clinico.

Una appropriata sequenza di test da eseguire in una clinica generalistica per la diagnosi di patologie MGD-correlate, in pazienti che presentano sintomi di disturbi alla superficie oculare, è la seguente:

1. compilazione di un questionario sui sintomi;
2. misurazione della frequenza dell'ammiccamento e calcolo dell'intervallo interammiccamento;
3. misura dell'altezza del menisco lacrimale inferiore;
4. misura dell'osmolarità lacrimale (se disponibile);
5. instillazione di fluoresceina e misura del tempo di rottura del film lacrimale (TFBUT) e dell'indice di protezione oculare (OPI);
6. classificazione della colorazione corneale e congiuntivale con fluoresceina;
7. test di Schirmer o test alternativo (test del rosso fenolo).

Un risultato positivo (anormale) dei test 1, 4, 5 e 6 fornisce un'evidenza parziale della presenza di occhio secco generico, senza specificare se sia dovuto a iperevaporazione o deficit della componente acquosa. L'evidenza di occhio secco da scarsa componente acquosa può essere ottenuta mediante la misurazione del flusso lacrimale o la valutazione del volume acquoso sulla base dell'altezza del menisco lacrimale e del test di Schirmer.

8. Se la MGD non è stata definita (sintomatica/asintomatica) durante la visita precedente, è possibile valutarla al termine di questa sequenza come segue:
 - quantificazione delle caratteristiche morfologiche palpebrali
 - spremitura: quantificazione della spremibilità e della qualità della componente lipidica
 - meibografia: quantificazione dell'atrofia.

Se gli esami suggeriscono una diagnosi di occhio secco generico e i test del flusso e del volume lacrimale sono normali, allora si tratta di occhio secco da iperevaporazione e la quantificazione della MGD indicherà il contributo della ghiandola di Meibomio. Questa sequenza di test permette, inoltre, di fare una diagnosi di MGD sintomatica, con o senza colorazione della superficie oculare e in presenza o assenza di occhio secco. I punteggi di ciascun test possono essere utilizzati per monitorare la patologia durante il trattamento.

È stata proposta anche una serie "ideale" di test completi per gli specialisti della cornea e per i ricercatori impegnati in sperimentazioni cliniche e che hanno accesso a un più ampio assortimento di strumenti diagnostici. Alcuni dei test elencati sono alternativi e sono prevalentemente tecniche di ricerca. Ancora una volta, è consigliato che la diagnosi sia posta in due fasi, prima per diagnosticare l'occhio secco generico e poi per definire il sottotipo in base al grado di MGD. Questa sequenza di test comprende la valutazione dei sintomi (per es. il punteggio OSDI e il questionario dell'occhio secco, DEQ) e la misurazione dell'osmolarità, della secrezione, del volume, della stabilità e dell'evaporazione

delle lacrime. Nella serie diagnostica sono inclusi anche test per la valutazione del danno alla superficie oculare, quali la colorazione corneale e congiuntivale. Per ottenere informazioni relative allo stato infiammatorio generale della superficie oculare è possibile anche condurre test sui mediatori infiammatori, sulla presenza di marker cellulari di infiammazione e altre analisi di spettrometria di massa proteomica e lipidomica, sebbene il nesso tra questi parametri e la MGD non sia ancora noto. Si raccomandano anche misure specifiche della produzione lacrimale per la diagnosi dell'occhio secco da scarsa componente acquosa.

Trattamento e terapia della MGD

Il trattamento della MGD varia molto a seconda degli oculisti e della zona geografica. La scarsità delle informazioni rende difficile la valutazione accurata degli schemi terapeutici adottati, ma la maggior parte dei medici concorda nell'affermare che la MGD è sottodiagnosticata e il follow-up clinico irregolare. In assenza di definizioni generalmente accettate per un sistema di classificazione della gravità della MGD, è alquanto problematico proporre una terapia basata sugli stadi della malattia. Tuttavia, per assistere gli oculisti che cercano di fornire un approccio terapeutico logico, basato sulle evidenze scientifiche, sono stati proposti una sintesi degli stadi della patologia (*tabella 3*) e un algoritmo terapeutico per stadi (*tabella 4*).

Nella definizione degli stadi della malattia, tuttavia, è difficile separare clinicamente gli effetti della MGD da quelli della scarsa presenza di componente acquosa sulla superficie oculare. Inoltre, sono spesso presenti comorbidità. La *tabella 3* rappresenta un'immagine clinica degli stadi della malattia. Le comorbidità, definite come patologie "plus", possono richiedere un trattamento contemporaneo secondo i protocolli terapeutici standard.

La *tabella 4* presenta un approccio per il trattamento della MGD basato su evidenze scientifiche. A ogni livello la mancanza di risposta alla terapia sposta il trattamento al livello successivo. Il segno (±) significa che le evidenze che supportano l'uso del trattamento a quel livello sono limitate o emergenti, quindi il suo impiego deve essere basato su un giudizio clinico. Il segno (+) indica che in quello stadio della malattia il trattamento è basato su evidenze scientifiche. La qualità della com-

TABELLA 3. Riassunto clinico degli stadi di MGD usato per guidare il trattamento.

Stadio	Grado di MGD	Sintomi	Colorazione corneale
1	+ (spremibilità e qualità della secrezione minimamente alterate)	Nessuno	Nessuna
2	++ (spremibilità e qualità della secrezione leggermente alterate)	Da minimi a leggeri	Da nessuna a limitata
3	+++ (spremibilità e qualità della secrezione moderatamente alterate)	Moderati	Da leggera a moderata; soprattutto periferica
4	++++ (spremibilità e qualità della secrezione gravemente alterate)	Marcati	Marcata; anche centrale
Patologia "plus"	Disturbi coesistenti o satelliti a carico della superficie oculare e/o delle palpebre		

TABELLA 4. Algoritmo di trattamento per la MGD.

Stadio	Quadro clinico	Trattamento
Stadio 1	<p><i>Asintomatico</i> Nessun sintomo di malessere oculare, prurito o fotofobia</p> <p>Segni clinici della MGD basati sulla spremitura ghiandolare Secrezioni minimamente alterate: Grado ≥ 2 - < 4 * Spremitibilità: 1 # Nessuna colorazione oculare</p>	<p>Informare il paziente sulla MGD, l'impatto potenziale della dieta, l'effetto dell'ambiente in casa o al lavoro sull'evaporazione lacrimale e il ruolo possibile di alcuni farmaci sistemici sulla secchezza oculare</p> <p>Considerare l'igiene delle palpebre incluso l'uso di compresse calde/spremitura come descritto qui sotto (\pm)</p>
Stadio 2	<p><i>Sintomi da minimi a leggeri</i> di malessere oculare, prurito o fotofobia</p> <p>MGD da minima a leggera Sporadiche caratteristiche del margine palpebrale Secrezioni moderatamente alterate: Grado ≥ 4 - < 8 * Spremitibilità: 1 #</p> <p>Colorazione superficie oculare da inesistente a limitata [DEWS 0-7; Oxford 0-3] §</p>	<p>Consigliare il paziente su come migliorare l'umidità ambientale a casa e al lavoro e aumentare le dosi di omega-3 nell'alimentazione (\pm)</p> <p>Stabilire abitudini d'igiene delle palpebre con l'uso di compresse calde (minimo quattro minuti una o due volte al giorno), seguita da un massaggio da moderato a forte e spremitura delle secrezioni della ghiandola di Meibomio (+)</p> <p><i>Oltre a quanto citato sopra:</i> Lubrificanti artificiali (di preferenza senza conservanti per uso frequente) (\pm) Lubrificante emolliente topico o spray liposomale (\pm) Azitromicina topica (\pm) Considerare i derivati della tetraciclina per os (\pm)</p>
Stadio 3	<p><i>Sintomi moderati</i> di malessere oculare, prurito o fotofobia con limitazioni nelle attività</p> <p>MGD moderata \uparrow caratteristiche del margine palpebrale (ostruzione, vascolarità) Secrezioni moderatamente alterate: Grado ≥ 8 - < 13 * Spremitibilità: 2 #</p> <p>Colorazione corneale periferica e congiuntivale da leggera a moderata, spesso inferiore [DEWS 8-23; Oxford 4-10] §</p>	<p><i>Oltre a quanto citato sopra:</i></p> <p>Derivati di tetraciclina orale (+) Unguento lubrificante prima di coricarsi la sera (\pm) Terapia antinfiammatoria per occhio secco come indicato (\pm)</p>
Stadio 4	<p><i>Sintomi marcati</i> di malessere oculare, prurito o fotofobia con forti limitazioni nelle attività</p> <p>MGD grave \uparrow caratteristiche del margine palpebrale (atrofia, spostamento) Secrezioni gravemente alterate: Grado 13 * Spremitibilità: 3 #</p>	<p><i>Oltre a quanto citato sopra:</i></p> <p>Terapia antinfiammatoria per occhio secco (+)</p>

	Aumento della colorazione corneale, inclusa la colorazione centrale [DEWS 24-33; Oxford 11-15] § ↑ Segni d'infiammazione: p. es. una moderata iperemia congiuntivale, flittonule	
Patologie "plus"	<i>Si fa riferimento a stati specifici che si manifestano in qualsiasi stadio e che richiedono un trattamento. Possono essere causali o secondari alla MGD, o manifestarsi casualmente</i>	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infiammazione esacerbata della superficie oculare 2. Cheratinizzazione della mucosa 3. Cheratite flittonulare 4. Trichiasi (per es. nella congiuntivite cicatriziale, pemfigoide cicatriziale oculare) 5. Calazio 6. Blefarite anteriore 7. Blefarite anteriore dovuta a <i>Demodex</i>, con squame cilindriche 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Steroidi leggeri modulati come indicato 2. Lenti a contatto benda/lenti a contatto sclerali 3. Terapia steroidea 4. Epilazione, crioterapia 5. Somministrazione intralesionale di steroidi o asportazione 6. Antibiotico locale o antibiotico/steroidi 7. Frizioni con olio di <i>Tea tree</i>
<p>* La qualità del secreto lipidico è valutata in ognuna delle otto ghiandole del terzo centrale della palpebra inferiore su una scala da 0 a 3 per ogni ghiandola: 0, chiaro; 1, opaco; 2, opaco con detriti (granulare); 3, spesso, simile a dentifricio (intervallo complessivo del punteggio da 0 a 24).</p> <p># La spremibilità è valutata su una scala da 0 a 3 in 5 ghiandole della palpebra superiore o inferiore, in accordo con la quantità di ghiandole spremibili: 0, tutte le ghiandole; 1, da 3 a 4 ghiandole; 2, da 1 a 2 ghiandole; 3, nessuna ghiandola.</p> <p>§ I punteggi di colorazione sono ottenuti sommando i punteggi della cornea e della congiuntiva esposte. Intervallo di punteggio della colorazione di Oxford, 1-15; intervallo di punteggio della colorazione di DEWS, 0-33.</p>		

ponente lipidica spremuta e la spremibilità della stessa sono caratteristiche fondamentali nella valutazione clinica della MGD.

Come mostra la *tabella 4*, la qualità delle secrezioni lipidiche è valutata in ciascuna delle 8 ghiandole del terzo mediale della palpebra inferiore e la spremibilità è valutata sia nelle 5 ghiandole della palpebra inferiore sia in quella superiore. I punteggi numerici di colorazione si riferiscono al punteggio totale di colorazione della cornea e della congiuntiva; la colorazione corneale con instillazione locale di fluoresceina può manifestarsi sporadicamente in soggetti normali, quindi dovrebbe essere considerata patologica se si osserva una colorazione ripetuta delle stesse porzioni di cornea o adiacenti.

Nel caso di utilizzo di farmaci sistemici occorre considerare gli effetti collaterali; in particolare, tenendo in mente l'algoritmo di trattamento di cui sopra, la fototossicità delle tetracicline sistemiche e gli effetti anticoagulanti degli acidi grassi essenziali (EFA) sono di particolare importanza. Gli EFA sono integratori alimentari che hanno suscitato grande interesse, ma un solo studio clinico è stato pubblicato a sostegno della loro efficacia nella MGD. Lo stesso dicasi per l'utilizzo di ormoni sessuali, per cui non esiste alcuna sperimentazione clinica pubblicata riguardo all'efficacia e nessun prodotto autorizzato alla vendita. Il gruppo di lavoro ha deciso, quindi, di non assegnare questa potenziale modalità di trattamento a uno stadio della malattia. I rischi di una terapia corticosteroidi locale prolungata sono ben noti (per es. induzione della cataratta e pressione intraoculare elevata); l'impiego di tali farmaci deve essere quindi riservato al trattamento delle riacutizzazioni della MGD e non è raccomandato come terapia a lungo termine. Quando si fa uso di corticosteroidi locali il monitoraggio della pressione intraoculare è obbligatorio. Per il trattamento delle comorbidità occorre seguire gli standard terapeutici senza limitarsi alle terapie elencate nella *tabella 4*.

Sperimentazioni cliniche

La valutazione delle pubblicazioni disponibili sulla metodologia di sperimentazione clinica nella MGD presenta grandi limitazioni. La mancanza di consenso sulla terminologia e il grande numero di test eseguiti in sperimentazioni cliniche riguardanti le ghiandole di Meibomio e le palpebre creano un disaccordo nella comparazione dei risultati degli studi. La *tabella 5* presenta un

TABELLA 5. Questioni chiave e conclusioni del sottocomitato all'analisi delle sperimentazioni cliniche che coinvolgono la MGD.

Questioni chiave	Conclusioni
Obiettivo/i	La maggior parte degli studi analizzati erano di trattamento interventistico. Circa 1/3 erano comparativi (per es. compresse calde o lacrime artificiali).
Disegno/metodologia	Si è trattato soprattutto di piccoli studi (<40 soggetti) di breve durata (<3 mesi). La maggior parte erano prospettici, 3 utilizzavano un disegno randomizzato controllato e 2 in doppio cieco.
Soggetti	Sono stati generalmente arruolati pazienti con patologie croniche, ma i criteri di selezione non sono stati definiti in modo uniforme; alterazioni e sintomi palpebrali erano le caratteristiche cliniche più comuni utilizzate nell'arruolamento e selezione.
Criteri di inclusione	Non sono stati rilevati criteri specifici e uniformi; i più comuni includevano alterazioni del margine palpebrale (80%), occhio secco (50%), sintomi di malessere oculare/sensazione di corpo estraneo (46%).
Criteri di esclusione	La classificazione dei criteri di esclusione rientra in tre categorie diverse: 1. patologia oculare/uso lenti a contatto (il più comune); 2. iatrogeno (per es. chirurgia, 1/3 degli studi); 3. patologia sistemica/gravidanza (15%).
Misure dell' <i>outcome</i>	Non sono stati rilevati <i>outcome</i> specifici e costanti; i più comuni includono i sintomi (particolarmente l'occhio secco), le alterazioni del margine palpebrale e le conclusioni cliniche sull'occhio secco (Schirmer, TBUT): 1. Sintomi 2. TBUT 3. Secrezione/spremitura della ghiandola di Meibomio 4. Schirmer 5. Colorazione corneale 6. Ostruzione della ghiandola di Meibomio 7. Palpebre 8. Valutazione dello strato lipidico (per es. interferometria).
Trattamento	La maggior parte degli studi non ha previsto un periodo di <i>wash-out</i> e non ha controllato le recidive; circa 1/2 hanno permesso l'uso concomitante di altri farmaci e 1/3 aveva un trattamento nel gruppo di controllo. Si è notata una grande variabilità nella durata del trattamento, ma i trial farmacologici erano più lunghi con più follow-up.
Statistiche	La disponibilità di sperimentazioni cliniche, controllate, randomizzate per un'analisi comparativa è limitata; con variabili di risultati non uniformi e dimensioni limitate del campione, è difficile calcolare la portata degli effetti, la potenza o le dimensioni necessarie del campione richieste. Sono scarse le informazioni su come sono stati gestiti i dati mancanti (per es. mancanza di follow-up, esclusione dovuta al non rispetto del protocollo).

panorama delle aree di rilevanza nelle sperimentazioni cliniche (obiettivi, disegno, soggetti, criteri di inclusione e di esclusione, risultati, trattamenti e disegno statistico) recensite in 26 pubblicazioni identificate come studi clinici che coinvolgono la MGD.

Una raccomandazione per il disegno di studi clinici specifici per la MGD è di includere obiettivi ben definiti, che dovrebbero essere annunciati chiaramente e permettere di rispondere a domande specifiche.

Domande/considerazioni importanti e basilari da affrontare nel disegno di una sperimentazione clinica sulla MGD sono:

- Gli studi devono essere disegnati per distinguere tra MGD e sindrome dell'occhio secco. L'analisi delle sperimentazioni cliniche sulla MGD indica che non esiste un chiaro consenso in materia; alcuni studi includono soggetti con occhio secco, altri li escludono, altri ancora dimenticano completamente di prendere in considerazione la condizione di occhio secco. Sarebbe bene che si studiasse anche il possibile ruolo della MGD nella patologia dell'occhio secco da scarsa componente acquosa e la sovrapposizione delle due condizioni.
- Data la notevole incertezza tra la MGD e la sindrome da occhio secco, sarebbe utile condurre sperimentazioni che valutino l'associazione tra le due condizioni, oltre a studi osservazionali sulla storia naturale della MGD. Sarebbe inoltre molto utile sviluppare un questionario standardizzato sui sintomi, che consentirebbe di distinguere la patologia palpebrale dovuta a MGD dalla sindrome dell'occhio secco.
- Sarebbe auspicabile lo sviluppo di modi alternativi/indiretti per valutare/testare la MGD. Misure accurate e ripetibili dei sintomi sono di grande valore nella valutazione dell'*outcome*, e ovviamente rilevanti per la salute del paziente. Anche le misure quantitative della malattia possono essere utili, in particolare se si può dimostrare che il miglioramento di queste ultime comporti benefici a lungo termine per la salute: osmolarità, interferometria; OCT ad alta risoluzione; test che possono misurare la funzione visiva e il decadimento dell'acuità visiva interammicamento; infine, test che distinguono variazioni nella componente lipidica. È importante che gli studi clinici che dimostrano la correlazione tra i risultati di questi test e le manifestazioni cliniche (sintomi o segni) siano eseguiti per primi.

In conclusione, gli studi clinici più auspicabili per la valutazione del trattamento della MGD sono prospettici, randomizzati, controllati e in doppio cieco. Finora pochissime sperimentazioni hanno soddisfatto questi criteri e non si sa se e quando saranno pubblicati i risultati dei trial attualmente in corso.

Per gli studi clinici futuri sulla MGD le priorità dovrebbero essere le seguenti:

- determinare la storia naturale della MGD;
- chiarire la correlazione tra MGD e sindrome dell'occhio secco;
- sviluppare un questionario specifico e validato per i sintomi della MGD;
- creare una classificazione standardizzata degli stadi dei segni palpebrali o di altro tipo nella MGD;
- valutare la fattibilità e il valore clinico dei biomarker proteici e lipidici;
- validare gli *outcome* clinici secondari correlati alla MGD.

BETABIOPTAL_{gel}

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BETABIOPTAL 0,13% + 0,25% Gel Oftalmico
BETAMETASONE SODIO FOSFATO + CLORAMFENICOLO

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di gel per uso oftalmico contengono: **Principi attivi:** Betametasone-21 fosfato sale sodico: 0,1316 g (pari a 0,1000 g di betametasone) Cloramfenicolo 0,2500 g. Per gli eccipienti vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel oftalmico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Betabioptal gel è indicato nelle infezioni oftalmiche non purulente da germi sensibili al cloramfenicolo quando sia utile associare l'azione antinfiammatoria del betametasone. In particolare: flogosi del segmento anteriore dell'occhio, post-operatorie e non; congiuntiviti batteriche ed allergiche; iridoclititi acute.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una applicazione nel sacco congiuntivale da 2 a 3 volte al giorno o secondo prescrizione medica.

4.3 Controindicazioni

a) Ipertensione endoculare; b) Herpes simplex acuto e la maggior parte delle altre malattie da virus della cornea in fase acuta ulcerativa, salvo associazioni con chemioterapici specifici per il virus erpetico, congiuntivite con cheratite ulcerativa anche in fase iniziale (positività del test alla fluorescina). Nelle cheratiti erpetiche virali se ne sconsiglia l'uso, che può essere eventualmente consentito solo sotto la stretta sorveglianza dell'oculista; c) Tubercolosi dell'occhio; d) Micosi dell'occhio; e) Oftalmie purulente acute, congiuntiviti purulente e blefariti purulente ed erpetiche che possono essere mascherate o aggravate dai corticosteroidi. Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

In occasione di trattamenti prolungati è opportuno procedere a frequenti controlli del tono oculare. Sebbene l'uso prolungato di steroidi potrebbe causare glaucoma, le quantità di betametasone contenute nel Betabioptal gel ne riduce il rischio di insorgenza. È sconsigliabile l'applicazione ininterrotta di Betabioptal gel per oltre un mese, senza controllo specialistico. Nelle malattie che generano assottigliamento della cornea e della sclera il monitoraggio deve essere più attento, tenendo presente la possibile azione negativa degli steroidi (sono stati descritti casi di perforazione della cornea). In coincidenza di applicazioni topiche prolungate di steroidi e antibiotici è più probabile lo sviluppo di microorganismi non sensibili, compresi i funghi; se ciò dovesse verificarsi o non si notasse miglioramento clinico in un ragionevole periodo di tempo, si sospenda l'uso del preparato e si consulti il medico. Sono stati descritti rari casi di ipoplasia midollare a seguito di impiego protratto di cloramfenicolo per uso topico. Per tale motivo, il prodotto va usato per brevi periodi, salvo esplicita indicazione del medico. Nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. Tenere fuori dalla portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono note.

4.6 Gravidanza e allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza o di allattamento, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico. La sicurezza di terapie intensive e prolungate a base di steroidi topici in gravidanza non è stata del tutto appurata.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari

La visione può essere offuscata per qualche minuto dopo l'instillazione.

4.8 Effetti indesiderati

L'uso prolungato del prodotto può dare origine a reazioni di sensibilizzazione; se tali sintomi si dovessero manifestare, interrompere il trattamento. Questa specialità medicinale contiene mertiolato (un composto organo-mercuriale) come conservante e, quindi, possono verificarsi reazioni di sensibilizzazione (vedi sezione 4.3).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Le caratteristiche farmacologiche del prodotto sono desumibili dalle proprietà dei singoli principi attivi. Betametasona: corticosteroide con attività antinfiammatoria 8 volte superiore a quella del prednisolone. Determina una rapida remissione della componente infiammatoria sia essa determinante la patologia o concomitante a forme infette. La esistente capacità di interferire sul tono oculare generalmente non si manifesta quando somministrato per via topica oculare per brevi periodi (inferiori al mese), come richiesto nella patologia in cui trova impiego Betabiophtal gel. Cloramfenicolo: antibiotico a largo spettro d'azione. Agisce su germi gram-positivi e gram-negativi, con attività batteriostatica. Incontra una ridotta resistenza batterica. Possiede una bassa tossicità quando somministrato per via topica oculare, ed è ben tollerato dai tessuti dell'occhio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Negli studi condotti sull'animale la preparazione "gel" dimostra di possedere una minore velocità di eliminazione nei confronti del collirio; a due ore dal trattamento l'intensità della fluorescenza prodotta dal gel, risulta essere ancora il triplo di quella presente nei trattati con collirio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione di Betabiophtal gel nella congiuntiva del coniglio per un periodo di esposizione di 28 giorni non ha evidenziato alterazioni indotte sia oculari che sistemiche. I ratti trattati con una somministrazione sotto cute, di una dose circa 100 volte superiore a quella prevista per l'impiego intracongiuntivale nell'uomo di Betabiophtal gel, hanno manifestato una sintomatologia imputabile alla presenza del corticosteroide e consistente principalmente in ridotto accrescimento corporeo, riduzione ponderale di milza e surreni, ipocolesterolemia, aumento dei livelli ematici di emoglobina, ematocrito e glucosio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**6.1 Lista degli eccipienti**

Polietilenglicole 300, Alcool polivinilico, Carbomer, Edetato bisodico, Sodio mertiolato, Acqua depurata, Sodio idrato 1N

6.2 Incompatibilità

Non sono note.

6.3 Validità

24 mesi. Dopo la prima apertura del contenitore: 4 settimane.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C). Il prodotto può essere conservato ad una temperatura non superiore a 25°C per un periodo di 28 giorni dopo la prima apertura del contenitore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene a bassa densità con contagocce in polietilene e capsula in polipropilene.

6.6 Istruzioni per l'uso e per la manipolazione

Nessuna particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FARMILA-THEA FARMACEUTICI S.p.A. Via Enrico Fermi, 50 - 20019 Settimo Milanese (MI)

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 020305064. 1 flacone da 5 g di Gel ad uso oftalmico.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2002.

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO.

Luglio 2011.

BETABIOPITAL

L'associazione antibiotico/corticosteroide
per le infezioni oculari dell'adulto e del bambino
e per il post-chirurgico



SEMPLICE

EFFICACE

SICURO

