

# Patologie del film lacrimale e delle superfici oculari nel cane e nel gatto.

## Parte 1. Cenni di fisiopatologia

### RIASSUNTO

L'occhio secco o cheratocongiuntivite secca è una patologia di frequente riscontro negli animali d'affezione. Storicamente descritta come deficienza della produzione lacrimale da parte delle ghiandole addette, in realtà si estende a comprendere un quadro molto più complesso. In oftalmologia umana le patologie delle superfici oculari vengono analizzate come alterazioni complesse di un delicato ed integrato sistema, comprendente ghiandole lacrimali, superfici oculari, palpebre e sistema nervoso sensoriale e motorio, denominato "Unità Funzionale Lacrimale". Lo scopo del presente articolo è di analizzare la recente e meno recente letteratura veterinaria ed umana in merito alle patologie del film lacrimale, e di estendere l'attenzione all'integrazione ed interazione tra le varie componenti anatomiche, meccaniche e fisiologiche dell'unità funzionale lacrimale.

### INTRODUZIONE

Sia in medicina umana che in veterinaria l'occhio secco, qualunque sia la causa che lo determina, è caratterizzato dalla deficienza e/o alterazione del film lacrimale. Come descritto più avanti, fenomeni infiammatori della superficie oculare sono alla base dei gravi e spesso insidiosi segni clinici di tale patologia: blefarospasmo, iperemia congiuntivale e chemosi, scolo mucoide o mucopurulento, cheratopatia con neovascolarizzazione superficiale, edema, erosioni ed in ultimo pigmentazione superficiale e cheratinizzazione corneali rappresentano lo spettro clinico di tale patologia nei nostri animali. Nel presente articolo verrà analizzata la fisiopatologia di questa sindrome, con particolare riferimento alle numerose cause che lo determinano. I segni clinici, i metodi diagnostici e le terapie mediche e chirurgiche saranno argomento della seconda parte della presente revisione.

### CENNI ANATOMICI E DI FISIOLOGIA DEL FILM LACRIMALE E DELLE SUPERFICI OCULARI

Il film lacrimale (FL) è rappresentato da tre componenti principali: lo strato lipidico, lo strato acqueo e lo strato mucoso (Fig. 1). Le sue funzioni sono numerose ed indispensabili per la salute delle superfici ocu-

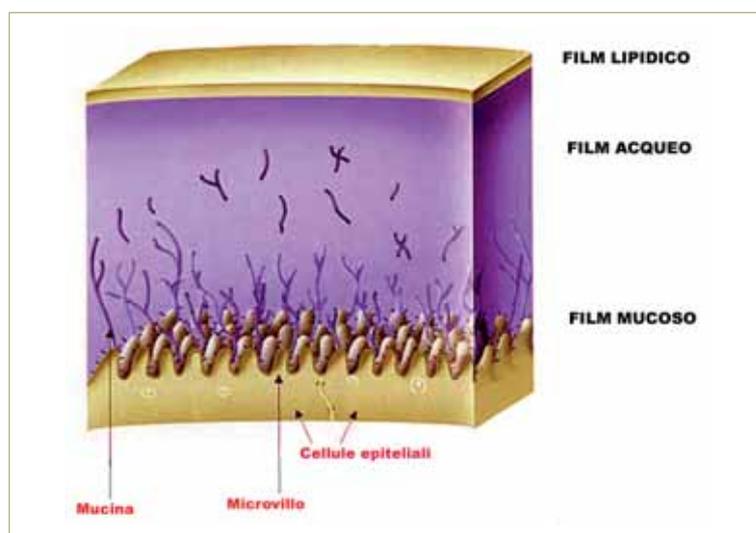


FIGURA 1 - Schema del film lacrimale trilaminare (modificato da Allergan).

**Federica Maggio**

Tufts Veterinary Emergency Treatments and Specialties,  
Walpole, MA, USA

**Stefano Pizzirani**

Tufts Cumming's School of Veterinary Medicine,  
North Grafton, MA, USA

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 03/03/2009 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 07/03/2009".

lari e consistono principalmente nella lubrificazione delle aree oculari esposte, nel mantenimento di una superficie corneale omogenea, nella rimozione di materiale estraneo dalle superfici oculari, nella difesa da agenti infettivi esterni e nella nutrizione della cornea.

Sebbene a scopo didattico i tre strati del film lacrimale vengano descritti e concepiti separatamente, sono in realtà caratterizzati da un rapporto reciproco dinamico e non circoscritto<sup>1</sup>. Teorie recenti hanno infatti ipotizzato che gli strati acquoso e mucoso siano in realtà indistinti, e si compenetrino gradualmente progredendo dalla cornea verso lo strato lipidico esterno<sup>2</sup>.

In passato, lo spessore del film trilaminare è stato valutato intorno ai 7-10  $\mu\text{m}$ . Più recentemente l'applicazione di nuove metodiche investigative sembra aver identificato un nuovo valore di 35-45  $\mu\text{m}$  nell'uomo<sup>3</sup>, quindi circa 4 volte superiore a quanto ritenuto in passato.

Lo strato lipidico più esterno, che costituisce l'interfaccia tra l'aria e la restante porzione del FL, è prodotto dalle ghiandole di Meibomio (GM): in numero di 20-40 per palpebra nel cane e situate a palizzata a livello del tarso palpebrale<sup>4</sup>, hanno lo sbocco ghiandolare in vicinanza della giunzione muco-cutanea del margine palpebrale (Fig. 2). Queste ghiandole sebacee modificate sono responsabili della secrezione di mebo, composto da esteri di colesterolo, esteri cerosi e da lipidi a varia polarità. In seguito a gentile pressione sul tarso palpebrale, il mebo è facilmente identificabile come una sostanza bianco-giallastra di consistenza cremosa che fuoriesce dagli orifizi ghiandolari. Avendo un peso molecolare superiore ed una minore polarità lipidica rispetto al sebo, il mebo viene convertito in forma fluida alla temperatura corporea e quindi a livello della superficie lacrimale. Esso viene rilasciato dalle GM a livello del margine palpebrale (serbatoio marginale)<sup>5</sup>. Tali serbatoi

marginali contengono una quantità di lipidi 30 volte superiore al contenuto del FL: durante la chiusura delle palpebre nell'ammiccamento il mebo contenuto nel serbatoio marginale palpebrale viene compresso in un movimento a fisarmonica. Alla successiva apertura, la palpebra superiore attinge da tale deposito e lo distribuisce sulla superficie del film lacrimale. Tale meccanismo consente allo strato lipidico di distribuirsi uniformemente sopra il sottostante strato acquoso, diminuendo la tensione superficiale all'interfaccia aria-fluido.

La principale funzione del film lipidico consiste nell'impedire l'evaporazione del FL: da studi effettuati su conigli<sup>6</sup> e sull'uomo<sup>7</sup> si calcola che l'assenza dello strato lipidico causi un'evaporazione del FL quattro volte superiore a quella nei soggetti sani.

Con uno spessore di circa 0,013-0,581  $\mu\text{m}$ <sup>8</sup>, il film lipidico è considerato il più sottile degli strati del FL, ma l'ammiccamento frequente e forzato delle palpebre ne aumenta considerevolmente lo spessore<sup>9</sup>. Al contrario, lo spessore diminuisce significativamente in relazione all'aumento della superficie oculare, ovvero dell'apertura palpebrale<sup>10</sup>.

La regolazione della secrezione di mebo dalle GM è ancora in gran parte sconosciuta, anche se sembra che androgeni e vari altri peptidi (VIP e neuropeptide Y) giochino un ruolo importante<sup>11</sup>.

Lo strato acquoso, in posizione intermedia tra gli altri due, è da sempre ritenuto il maggior componente del film trilaminare, costituente più del 60% del FL<sup>12</sup>. Viene prodotto nel cane e nel gatto da due ghiandole lacrimali (Fig. 3): la principale, situata al di sotto della periorbita in posizione dorso-laterale al globo oculare, e l'accessoria, localizzata alla base della cartilagine della terza palpebra<sup>4</sup>. Nel cane, 3-5 dotti per la ghiandola principale<sup>13</sup> ed un numero imprecisato per l'accessoria<sup>14</sup> veicolano la secrezione acquosa sulla superficie oculare, rispettivamente a livello del fornice congiuntivale dorso-laterale e della faccia bulbare della terza palpe-

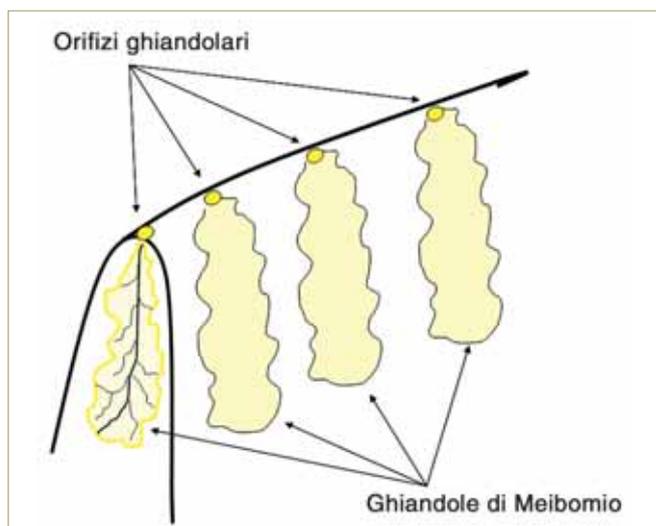


FIGURA 2 - Sezione di palpebra canina.

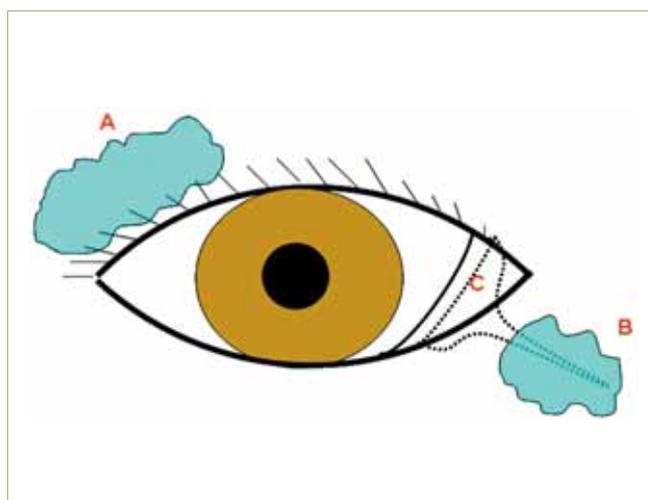


FIGURA 3 - Ghiandole lacrimali nel cane - A: Ghiandola lacrimale orbitale; B: Ghiandola della terza palpebra (GTP); C: Terza palpebra.

bra. Entrambe le ghiandole consistono di più unità acinari e tubulo-acinari disposte attorno a segmenti tubulari<sup>15</sup>. La composizione della porzione acquea è complessa: costituita in gran parte da acqua (98%), contiene anche elettroliti, urea, glucosio ed ossigeno, indispensabili al metabolismo corneale, ed in più glicoproteine e proteine sieriche: IgA (per la maggior parte), IgG, IgM, albumina, lisozima, lattoferrina, lipocalina, transferrina, ceruloplasmina, vari fattori di crescita ed interleuchine sono stati tutti descritti a livello della porzione acquea<sup>16,17</sup>. Esiste comunque una variabilità della presenza o percentuale di tali proteine a seconda delle specie animali. Alle proteine sopracitate si attribuisce la funzione protettiva ed antimicrobica del film lacrimale. Lo strato acqueo provvede anche alla rimozione dei prodotti catabolici corneali, quali acido lattico e anidride carbonica, e del materiale estraneo e microbico che possa accumularsi sulla superficie oculare.

La produzione di lacrime è in gran parte regolata dall'innervazione ghiandolare: l'innervazione parasimpatica e simpatica è responsabile della produzione di lacrime in risposta a stimoli meccanici, termici o chimici, rilevati dalle terminazioni sensitive del trigemino a livello delle superfici oculari<sup>11</sup>. Anche un forte stimolo luminoso sul nervo ottico può determinare un aumento della lacrimazione<sup>11</sup>. Un ruolo importante è descritto anche per gli ormoni androgeni, che stimolano la produzione acquea e di proteine, tra cui IgA (SigA)<sup>2</sup>.

Lo strato più profondo del film lacrimale è la strato mucoso, che lo connette con la superficie oculare vera e propria. Il suo spessore, come riportato in passato, si aggira intorno ai 0,2-2  $\mu\text{m}$ <sup>11,18</sup>, ma nuovi e più recenti studi, che adottano l'interferometria laser, ipotizzano uno spessore molto maggiore, superiore a quello dello strato acqueo ed intorno ai 30  $\mu\text{m}$ , per uno spessore totale del FL di 35-40  $\mu\text{m}$ <sup>3</sup>. La sua principale funzione consiste nel permettere l'ancoraggio della porzione acquosa del film lacrimale all'epitelio corneale, che è notoriamente idrofobico, consentendone la stabilizzazione e la distribuzione uniforme sulle superfici oculari.

Lo strato mucoso è composto da varie mucine, immunoglobuline, urea, sali, glucosio, leucociti, detriti cellulari ed enzimi<sup>18</sup>. Le mucine sono glicoproteine idrofile, suddivise in mucine membrana-associate e mucine secretorie, e vengono prodotte principalmente dalle cellule mucipare o caliciformi congiuntivali, maggiormente presenti nel cane a livello dei fornici congiuntivali inferiori<sup>19</sup>, e secondariamente dal glicocalice, dalle cellule epiteliali corneali e congiuntivali e dalle ghiandole lacrimali<sup>20</sup>. Le cellule caliciformi sono cellule secretorie apocrine: in seguito a stimolazione, le microvescicole intracellulari contenenti mucina si fondono tra di loro e con la membrana cellulare apicale della cellula mucipara, liberandone il contenuto sulla su-

perficie oculare. La cellula caliciforme successivamente perde la sua adesione con la membrana basale e subisce desquamazione<sup>13</sup>. La secrezione di mucina da parte delle cellule caliciformi è mediata da terminazioni nervose simpatiche e parasimpatiche congiuntivali, in risposta a stimolazione sensoriale della cornea e della congiuntiva<sup>2</sup>.

L'architettura dello strato mucoso si articola nella presenza di un cosiddetto glicocalice e di mucine secretorie. Le cellule dell'epitelio corneale hanno una superficie estremamente irregolare, costituita da numerose pliche e microvilli, a cui si ancorano le mucine membrana-associate del glicocalice: questo può avere uno spessore di 200-500 nm, con proiezioni e ramificazioni verticali e laterali<sup>21</sup>. Alla superficie del glicocalice lo strato di mucine secretorie compone un ricco gel idrofilico, che ospita anticorpi ed enzimi battericidi. Esso ha il compito di intrappolare materiale estraneo, detriti cellulari, eventuali patogeni e favorirne l'escrezione attraverso i dotti naso-lacrimali durante l'ammiccamento<sup>11</sup>. Consentendo il movimento del gel idrofilico sul glicocalice e all'interfaccia con lo strato acqueo, lo strato mucoso facilita anche lo scorrimento reciproco delle superfici epiteliali oculari, prevenendo l'interazione cellulare e fenomeni di frizione. Tramite il livellamento delle irregolari superfici oculari, il film mucoso garantisce una superficie corneale otticamente uniforme.

Numerose mucine secretorie e membrana-associate sono state attualmente identificate nell'uomo e nel cane, e la regolazione della loro escrezione e la loro alterazione in corso di cheratocongiuntivite secca sono due aree di attiva ricerca in oftalmologia umana<sup>22,23</sup>.

## FISIOLOGIA DELL'AMMICCAMENTO

Ad ogni chiusura palpebrale, un nuovo strato di film lacrimale viene restaurato sulla superficie oculare; la sua integrità viene però rapidamente compromessa da fenomeni evaporativi e soprattutto dalla progressiva instabilità, con formazione di cosiddetti "dry spots" o "zone secche" corneali<sup>24</sup>.

Il volume totale del film lacrimale è di 6-7  $\mu\text{l}$  nell'uomo<sup>25,26</sup> e nel coniglio e si distribuisce secondo una precisa e temporale compartimentalizzazione. I fornici congiuntivali vengono riempiti per primi (3-4  $\mu\text{l}$ ), seguiti dalla porzione che ricopre la superficie corneale (1  $\mu\text{l}$ ). In ultimo, vengono riempiti i menischi marginali superiori ed inferiori (2-3  $\mu\text{l}$ )<sup>24</sup>. Con la chiusura della palpebra superiore il film lipidico viene compresso tra i margini palpebrali in un movimento a fisarmonica. Alla successiva apertura, la palpebra superiore distribuisce sulla cornea nuove lacrime, attinte dai menischi marginali, mentre allo stesso tempo lo strato lipidico si ridistende sopra il film neofornato. Il contatto

della congiuntiva palpebrale con la superficie corneale durante l'ammiccamento consente la simultanea liberazione di nuova mucina sul glicocalice, rinnovando lo strato mucoso.

La frequenza di ammiccamento nel cane è di 3-5 volte al minuto, mentre nel gatto è circa 5 volte inferiore<sup>12</sup>.

## CLASSIFICAZIONE E PATOGENESI

In oftalmologia umana, l'intero sistema integrato che comprende ghiandole lacrimali, superfici oculari, palpebre e sistema nervoso sensoriale e motorio ad esse connesso è denominato "Lacrimal Functional Unit", "Unità Funzionale Lacrimale"<sup>27</sup>. Le patologie da "occhio secco" vengono identificate come qualsivoglia alterazione di tale unità. La più attuale classificazione attribuisce il cosiddetto "occhio secco" a due principali cause: deficienza della produzione/escresione della porzione acquea od incremento patologico della sua evaporazione, od una combinazione di entrambe (Tab. 1)<sup>27</sup>. Nel primo gruppo rientrano i casi legati a patologie primarie o secondarie delle ghiandole lacrimali e quelli attribuibili ad un difetto nella veicolazione della porzione acquea (patologie ostruttive o neurologiche). Al secondo gruppo appartengono i casi in cui, a dispetto di una intatta escresione acquea, patologie a carico delle ghiandole di Meibomio (strato lipidico), difetti palpebrali anatomici o funzionali, o patologie delle superfici oculari epiteliali corneali e congiuntivali (strato mucoso) conducono ad una eccessiva perdita del film acqueo o ad una sua anomala distribuzione sulle superfici

oculari. Più semplicisticamente, in oftalmologia veterinaria le patologie del film lacrimale vengono da sempre classificate in patologie quantitative, in riferimento alla diminuzione della produzione od escresione della preponderante porzione acquea, ed in patologie qualitative, qualora vi sia una deficienza di mucina o dello strato lipidico<sup>28</sup>.

Attualmente si ritiene che il rapporto causa-effetto tra deficienza della porzione acquea e danno delle superfici oculari risieda nell'alterazione dell'osmolarità del film lacrimale<sup>29,30</sup>. La diminuzione della presenza della porzione acquea determina un aumento della concentrazione dei metaboliti nel film lacrimale: la conseguenza diretta è l'ipertonicità di questo e la successiva disidratazione, per gradiente osmotico, delle superfici epiteliali corneali e congiuntivali a contatto con esso. La superficie congiuntivale è la prima ad essere affetta, mentre la cornea tende ad essere molto più resistente, manifestando segni clinici in un secondo momento<sup>31</sup>. L'iperosmolarità conduce in ultimo all'innescare di una cascata infiammatoria a carico delle cellule epiteliali superficiali, con produzione di citochine infiammatorie (IL-1 $\alpha$  ed -1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) e metalloproteinasi (MMP9)<sup>32</sup>, creando un circolo vizioso a detrimento dell'integrità delle cellule epiteliali stesse. La disidratazione delle cellule corneo-congiuntivali conduce ad aumentata desquamazione delle stesse per rottura dei legami ionici intercellulari. Negli stadi più avanzati di malattia lo stesso processo provoca cheratinizzazione e metaplasia cellulare squamosa, con formazione di tenaci scaglie cornee adese alla superficie oculare<sup>33</sup>. I danni a carico delle superfici oculari e del FL portano a loro volta a grave distruzione delle cellule mucipare congiuntivali, e ciò è riportato da studi che evidenziano la diminuita produzione di una delle principali mucine secretorie, MUC5AC<sup>34</sup>, e la sua alterazione molecolare, in soggetti sia umani che canini affetti da cheratocongiuntivite secca<sup>35,36</sup>. Il glicocalice viene di conseguenza danneggiato, con ulteriore destabilizzazione del film lacrimale ed aumentata frizione da parte di palpebre e nittitante sulle superfici oculari.

Anche la composizione della flora microbica viene affetta in cani con cheratocongiuntivite secca, con proliferazione di specie potenzialmente patogene<sup>37</sup>. In aggiunta a quest'ultime, i prodotti derivanti dalla degenerazione cellulare e le scorie del metabolismo corneale si accumulano sulla superficie oculare, aggravando la già precaria situazione.

## DEFICIENZA DELLA PRODUZIONE OD ESCREZIONE DELLO STRATO ACQUEO

In passato, Sjögren denominò "cheratocongiuntivite secca" (KCS) una patologia specifica della ghiandola lacrimale, caratterizzata da danno au-

**TABELLA 1**  
Cause di occhio secco nel cane e nel gatto

### Deficienza della produzione od escresione dello strato acqueo

Cause congenite  
Cause infettive  
Da farmaci  
Cause neurologiche  
Influenze sessuali, ormonali e dell'età  
Cause chirurgiche ed influenza delle ghiandole della nittitante  
Terapia radiante  
Cause immunomediate

### Aumento dell'evaporazione o dispersione dello strato acqueo

Cause intrinseche  
Patologie delle ghiandole di Meibomio  
Difetti anatomici e dinamici palpebrali  
Cause estrinseche  
Deficienza di vitamina A  
Conservanti antimicrobici  
Disordini congiuntivali cronici  
Disordini delle superfici oculari  
Patologie oculari allergiche

toimmune e risultante in diminuzione della secrezione lacrimale e danno delle superfici oculari.<sup>31</sup> Attualmente tale termine si è esteso a comprendere tutte le patologie secondarie a diminuita produzione od escrezione lacrimale, ed è considerato intercambiabile con la definizione anglosassone di "occhio secco" ("dry eye").

In questi ultimi anni, l'ampio riconoscimento della patologia ha fatto aumentare le percentuali di incidenza dei casi di KCS che in precedenza venivano spesso diagnosticati come congiuntiviti aspecifiche. In esito ad una recente inchiesta svolta fra cliniche veterinarie americane, l'incidenza di tale patologia è risultata pari al 35% di tutti i casi di patologie oculari canine<sup>38</sup>.

In accordo con la classificazione degli Autori, nel presente paragrafo vengono trattate le condizioni che affliggono direttamente le ghiandole lacrimali, in misura primaria o secondaria, ma anche il sistema dei dotti ghiandolari escretori ed i disturbi dell'innervazione sensoriale, motoria ed autonoma, che ne regolano il funzionamento, e che portano ad una diminuzione od assenza del film acqueo.

### Cause congenite

Sebbene rara, l'aplasia od ipoplasia congenita delle ghiandole lacrimali è stata riportata in letteratura<sup>39</sup>, e la sua incidenza è ritenuta maggiore in razze canine di piccola taglia (Carlino, Yorkshire Terrier, Bedlington Terriers e Chihuahua)<sup>40,41</sup>. In genere è unilaterale, ma può coinvolgere entrambi gli occhi (osservazione degli autori), ed i segni clinici sono estremamente gravi (Fig. 4). In un recente lavoro di review su una serie di 16 casi di KCS unilaterale in cani di razza Yorkshire Terrier, gli autori hanno ipotizzato un'origine congenita sulla base della giovane età dei soggetti, della gravità dei segni clinici e dell'assente risposta alle comuni terapie lacrimostimolanti<sup>42</sup>. La diagnosi di aplasia od ipoplasia ghiandolare congenita dovrebbe sempre essere presa in considerazione in soggetti di piccola taglia, giovani (5 mesi-4 anni), con gravi segni caratteristici unilaterali e non responsivi a terapie lacrimali sostitutive o stimolanti. Recentemente è stata anche descritta una rara sindrome congenita ed ereditaria del Cavalier King Charles spaniel, consistente in ittiosi associata a KCS<sup>43</sup>. Sebbene l'espressione cutanea della malattia sia comunque ben descritta ed investigata nell'articolo correlato, nessuna ipotesi viene fornita riguardo all'eziopatogenesi di KCS nei soggetti affetti. L'esame istopatologico delle ghiandole lacrimali in 5 soggetti non ha evidenziato alcuna alterazione evidente, pertanto l'esatta origine di tale forma non è chiara.

### Cause infettive

Il virus del cimurro è considerato responsabile di un'adenite delle ghiandole lacrimali, causa di KCS acuta, ma transitoria in caso di guarigione del soggetto<sup>44</sup>. Casi di KCS sono anche riportati nelle in-



FIGURA 4 - Aplasia della ghiandola lacrimale temporale dell'occhio destro in un cucciolo di Chihuahua di 6 mesi - È evidente blefarospasmo dell'occhio interessato, con diminuzione dell'apertura della fessura palpebrale e grave secchezza corneale.

fezioni canine da *Leishmania infantum*<sup>45</sup>; tra i meccanismi responsabili è stata recentemente identificata l'ostruzione dei dotti escretori ghiandolari da parte della reazione granulomatosa caratteristica della malattia<sup>46</sup>.

La maggior parte dei casi di KCS felina, sebbene segnalata molto più raramente che nel cane, sono correlati ad infezione da Herpesvirus felino (FHV-1)<sup>47,48</sup>: la patogenesi ipotizza sia un'adenite delle ghiandole lacrimali sia un'ostruzione dei loro dotti escretori da parte dei tessuti infiammati. In oftalmologia umana, *Herpes simplex* e *Zoster ophthalmicus* sono responsabili di denervazione sensoriale a carico delle terminazioni corneali e congiuntivali del nervo trigemino, con diminuita stimolazione riflessa della produzione lacrimale, diminuito ammiccamento e supporto trofico alle superfici oculari<sup>47</sup>. Ipoestesia corneale<sup>49</sup> ed instabilità del film lacrimale<sup>50</sup> sono state riscontrate in felini affetti da FHV-1, rispetto a soggetti sani.

### Da farmaci

Farmaci parasimpaticolitici, somministrati sia per via sistemica che topica, sono stati associati a diminuita produzione lacrimale nel cane e nel gatto. La premedicazione con atropina solfato iniettabile ha provocato una diminuzione transitoria dei valori di STT del 63-69,3% dai valori di base nell'arco di 10-15 minuti dall'iniezione in soggetti canini<sup>51,52</sup>, e del 50% in soggetti felini<sup>53</sup>. A livello topico, atropina solfato applicata unilateralmente in una singola dose giornaliera causa una significativa diminuzione della produzione lacrimale in entrambi gli occhi dei cani trattati, per effetto di un assorbimento sistemico, con persistenza di valori massimi inferiori alla norma per 2 ore ed alterazione dello STT fino a 5 settimane post-trattamento<sup>54</sup>.

Mentre tropicamide 1% non causa alterazione della produzione lacrimale nel cane, nel gatto in seguito ad assorbimento sistemico successivo ad applicazione singola unilaterale si registra una diminuzione significativa in entrambi gli occhi<sup>55</sup>: l'azione perdura però solo 4 ore.

L'applicazione di anestetici topici per la misurazione della pressione intraoculare o per procedure superficiali minori induce ipoestesia delle terminazioni nervose trigeminali a livello di congiuntiva e cornea, eliminando la produzione lacrimale riflessa e riducendo del 30-50% la produzione lacrimale totale<sup>56-59</sup>. Di conseguenza, è importante ricordare di eseguire lo STT (STT I) sempre prima dell'applicazione di anestetico locale. È noto che l'uso di combinazioni di sedativi e oppioidi nel cane diminuisce significativamente i valori di produzione lacrimale, in particolare nel caso di medetomidina e medetomidina/butorfanolo, e della combinazione sinergistica xilazina/butorfanolo<sup>60</sup>: è quindi buona norma somministrare lubrificanti protettivi oculari precedentemente alla sedazione e fino a 15 minuti successivi al risveglio. Anche cani sottoposti ad anestesia generale sono soggetti ad una drammatica riduzione della produzione lacrimale, che si estende alle 24 ore successive al risveglio, e che è più grave e persistente in sedute anestetiche superiori alle 2 ore<sup>61</sup>. Gli Autori somministrano lubrificazione oculare per almeno 24-36 ore post-risveglio.

Diverse segnalazioni e studi hanno identificato il potenziale patogenicità dei sulfamidici sulle ghiandole lacrimali. L'incidenza di KCS in cani sottoposti a trattamento con trimetoprim-sulfa è pari al 15%<sup>62</sup>: vari composti, tra cui fenazopiridina, sulfadiazina, sulfasalazina, trimetoprim-sulfa e acido 5-aminosalicilico sono stati riportati come agenti causativi di KCS in pazienti canini<sup>63-68</sup>. L'eziologia di tale tossicità, se idiosincratca o dose-dipendente, è ancora incerta<sup>69</sup>. Sembra che l'effetto citotossico sulla ghiandola lacrimale sia dovuto alla presenza dell'anello pirimidinico e piridinico azotato comune ai vari composti sulfamidici<sup>66</sup>. Studi svolti in passato hanno riportato una estrema variabilità nel tempo di insorgenza della patologia in relazione all'inizio del trattamento antibiotico, da pochi giorni a vari mesi<sup>62</sup>, mentre altri riportano la necessità di lunghe terapie (mesi o anni) prima che KCS si manifesti<sup>64,66</sup>. Altri studi hanno evidenziato l'importanza del peso del paziente, suggerendo che cani di peso inferiore ai 12 kg siano a maggior rischio, probabilmente in seguito a sovradosaggio del farmaco<sup>62</sup>. Si ritiene che in genere trattamenti brevi procurino solo transitori segni clinici, con buone probabilità di recupero della funzione lacrimale<sup>13,70</sup>, ma in caso di uso prolungato del farmaco la prognosi per un recupero della funzione lacrimale è infausta, con atrofia e fibrosi del tessuto ghiandolare<sup>68</sup>. Anche farmaci appartenenti alla classe degli anti-infiammatori non steroidei

(FANS) sono potenziali agenti tossici per le ghiandole lacrimali. Acetaminofene ha causato un transitorio fenomeno di KCS, all'interno di un quadro clinico più grave di intossicazione accidentale da parte del farmaco<sup>71</sup>. Di recente, però, un vasto studio retrospettivo ha riportato la grave tossicità lacrimale esercitata da etodolac, un comune FANS utilizzato dai veterinari statunitensi<sup>72</sup>. La patogenesi è ancora sconosciuta, ma la gravità dei segni clinici è notevole, soprattutto alla luce della scarsa o nulla risposta al trattamento medico. Sembra che l'uso del farmaco per periodi inferiori a 6 mesi sia associato con una percentuale maggiore di recupero della funzione lacrimale nei soggetti affetti. Come regola generale, prima di somministrare uno dei farmaci sopraelencati sarebbe opportuno controllare i valori di STT dei pazienti e mantenerne un monitoraggio regolare durante il trattamento, con la sospensione immediata in caso di diminuzione accertata.

### Cause neurologiche

Come già riportato, la ghiandola lacrimale principale viene innervata dalle fibre parasimpatiche, associate alle terminazioni distali del nervo trigemino. Tali fibre originano però nel nucleo parasimpatico del nervo facciale a livello del midollo allungato. Esse poi decorrono per un tratto assieme allo stesso nervo facciale, attraverso l'osso petroso temporale, per poi raggiungere da sole il ganglio pterigopalatino e continuare nelle fibre post-gangliari, associate al nervo zigomatico-temporale di origine trigeminale e dirette alla ghiandola<sup>73</sup>. Una lesione a qualunque livello di tale percorso è responsabile di una mancata stimolazione nervosa della ghiandola lacrimale con conseguente occhio secco, da cui la denominazione di cheratocongiuntivite secca neurogenica. Tale patologia è in genere unilaterale. Una delle più comuni cause di KCS neurogenica è data da otite media od interna o da infiammazione dell'osso petroso temporale, ma traumi o fenomeni infiammatori della regione orbitale possono anche rientrare tra le possibili cause<sup>13</sup>. Persino una pulizia del canale auricolare troppo energica può causare trauma al timpano e KCS secondaria<sup>74</sup>. A seconda della porzione interessata dal danno e della vicinanza di altre strutture nervose, la KCS neurogenica può associarsi a paralisi del nervo facciale (KCS neuroparalitica), sindrome di Horner, ipoestesia/anestesia perioculare e secchezza della ghiandola nasale (xeromictoria)<sup>82</sup>. In caso di cheratite secca unilaterale, la presenza di muco crostoso a livello della narice omolaterale costituisce un forte indizio di KCS neurogenica (Fig. 5). È un comune fraintendimento che tale materiale crostoso venga veicolato dall'occhio affetto attraverso il canale naso-lacrimale: in realtà la secchezza della mucosa nasale è causata dalla mancata lubrificazione della narice da parte della ghiandola nasale, anch'essa innervata da terminazioni

nervose parasimpatiche. Tali fibre hanno infatti decorso comune con le fibre parasimpatiche della ghiandola lacrimale fino all'altezza del ganglio pterigopalatino, da cui poi si dipartono seguendo una via diversa. Lesioni pregangliari a carico di questo fascio nervoso possono quindi presentarsi con xeroftalmia (occhio secco) ed associata xeromicteria. Per cheratite neurotrofica si intende invece la patologia corneale derivata da blocco sensoriale delle terminazioni trigeminali che innervano la superficie corneale e congiuntivale. Come abbiamo già visto, gli anestetici topici oculari inducono temporaneamente tale effetto: nel caso patologico, lesioni del nervo trigemino distali o prossimali causano sia una diminuita secrezione lacrimale riflessa sia una diminuita frequenza di ammiccamento. In più, il mancato rilascio di sostanza P ed il difetto di espressione dei fattori di crescita nervosa da parte dei nervi danneggiati influiscono sul supporto trofico alla cornea, con ulteriore aggravamento dei sintomi oculari superficiali<sup>75</sup>. In medicina umana la neuropatia periferica diabetica rappresenta una nota causa di diminuita sensibilità corneale e di produzione lacrimale riflessa nei soggetti affetti<sup>76</sup>. Studi recenti in oftalmologia veterinaria hanno confermato la presenza di alterazioni simili nella popolazione diabetica canina<sup>77,78</sup>. Gli Autori adottano specifiche linee terapeutiche nel trattamento dei pazienti diabetici che abbiano subito intervento di cataratta od un qualsivoglia intervento oculare, con applicazione topica di lacrime artificiali a base di acido ialuronico 2-3 volte al giorno per 3-4 mesi e spesso per tutta la vita. Possibili danni alle terminazioni trigeminali corneali sono anche possibili in seguito ad interventi chirurgici oculari, come riportato nell'uomo per interventi refrattivi o cheratoplastici corneali, ed a seguito di incisioni limbal in corso di chirurgia della cataratta<sup>27</sup>. Nel cane, uno studio effettuato su pazienti glaucomatosi e sottoposti ad eviscerazione ed impianto di protesi intraoculare ha evidenziato una diminuzione dei valori di STT negli occhi operati in confronto agli occhi di controllo<sup>79</sup>. Resta da annotare, però, che la concomitante diminuita sensibilità corneale rilevata in tali pazienti è stata piuttosto attribuita al grado di buftalmia precedente ed alla possibile lesione da stiramento delle fibre nervose da parte della patologia glaucomatosa.

Gravi forme di cheratite neurotrofica possono derivare da fenomeni di origine infiammatoria o tumorale<sup>80</sup>, in seguito ad interessamento uni- o bilaterale del nervo trigemino. Gli Autori hanno esperienza diretta di un caso di paralisi bilaterale idiopatica del nervo trigemino a carico di un cane bassotto di 5 anni. I significativi sintomi di presentazione interessavano entrambi gli occhi, con gravissima cheratite ulcerativa, assenza di sensibilità corneale e palpebrale ed assente produzione lacrimale (Fig. 6). Una grave cheratite neurotrofica può essere presente anche in corso di sindrome del seno caver-



FIGURA 5 - Cheratite secca neurogenica unilaterale dell'occhio destro in un Chesapeake retriever di 11 anni - Il grave quadro di secchezza oculare con scolo mucopurulento adeso alla superficie corneale, blefarospasmo e lesioni vascolari superficiali è associato a lesioni crostose della narice omolaterale.

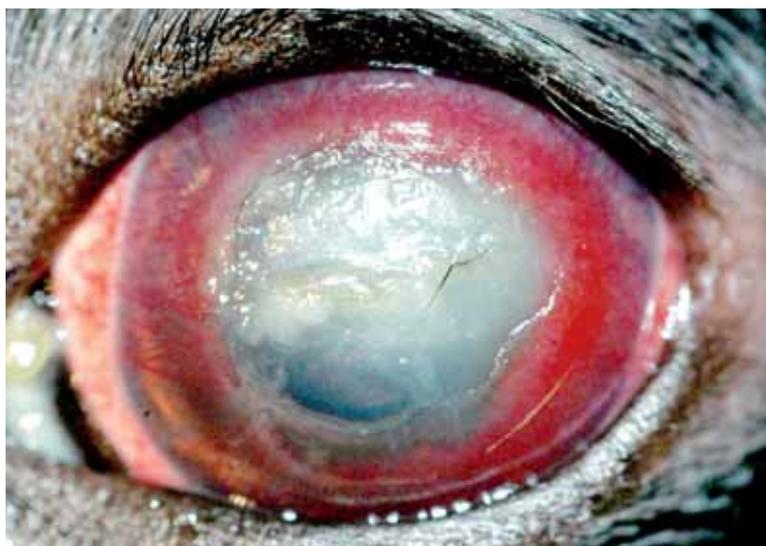


FIGURA 6 - Cheratite secca neurotrofica (da paralisi del V nervo facciale) - La porzione centrale della cornea è occupata da un'ulcera superficiale, con grave neovascolarizzazione periferica e persistenza di muco adeso alla porzione corneale centrale.

noso o della fessura orbitale canina e felina<sup>81</sup>: tale raro disordine neurologico, spesso di origine tumorale o infiammatoria, coinvolge molteplici nervi cranici, propriamente il III (oculomotore), il IV (troclear), il VI (abducente) e le branche oftalmiche e/o mandibolari del V (trigemino), con gravi disfunzioni nervose. Sintomi comuni alla patologia sono oftalmoplegia/paresi interna e/o esterna, mi-driasi, diminuito o assente riflesso corneale e cheratite neurotrofica<sup>82</sup>.

Lesioni traumatiche dell'orbita possono associarsi a patologia delle superfici oculari: la proptosi oculare traumatica si riflette spesso in un notevole

danno corneale, dovuto probabilmente all'azione combinata di trauma a carico delle terminazioni dei nervi trigemino e facciale<sup>82</sup>, e direttamente della ghiandola lacrimale. Secchezza oculare e cheratite da esposizione sono presenti frequentemente come complicazioni conseguenti al riposizionamento dell'occhio traumatizzato.

Le disautonomie felina e canina sono causa di una grave disfunzione idiopatica del sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico, con gravi segni sistemici e prognosi generalmente infausta. I segni oculari includono ridotta produzione lacrimale, prolasso della nittitante, anisocoria, midriasi, fotofobia e blefarospasmo<sup>83,84</sup>. L'origine di questa rara patologia è sconosciuta e la prognosi è generalmente infausta.

### **Influenze sessuali, ormonali e dell'età**

Gli ormoni androgeni regolano l'anatomia, fisiologia e la funzione immunitaria delle ghiandole lacrimali nel ratto, coniglio, hamster e uomo<sup>85</sup>. Tuttavia l'effetto dell'assetto ormonale sulla produzione lacrimale ha prodotto risultati alquanto contrastanti in letteratura<sup>86-88</sup>.

In medicina umana, la sindrome di Sjögren (vedi avanti) viene diagnosticata con un rapporto di 9:1 nelle donne rispetto agli uomini<sup>89</sup>, e particolarmente nel periodo post-menopausa. Vari studi hanno sottolineato l'importanza della soppressione della produzione di androgeni ed estrogeni come cofattore nella patogenesi di tale patologia<sup>88</sup>.

Uno studio retrospettivo effettuato su 200 casi di cheratocongiuntivite secca canina ha similmente dimostrato una netta prevalenza della popolazione femminile (67%) sulla maschile<sup>90</sup>. In più, in uno studio prospettivo tossicologico canino è stata evidenziata una maggiore percentuale di femmine colpite da KCS dopo somministrazione di acido 5-amino-salicilico, rispetto alla popolazione maschile<sup>67</sup>.

Studi posteriori hanno comunque suggerito la possibilità che il procedimento di sterilizzazione stesso, in quanto sopprime la produzione di androgeni, sia in realtà il fattore predisponente allo sviluppo di KCS, indipendentemente dal sesso dei pazienti affetti<sup>38,91</sup>.

In uno di tali studi, anche l'età dei soggetti ( $\geq 10$  anni) è stata correlata ad una maggiore incidenza di KCS<sup>38</sup>. In medicina umana, l'età avanzata<sup>27</sup> è una nota causa di diminuita produzione dello strato acqueo, anche se la causa precisa è ancora incerta: patologie duttali e fenomeni infiammatori ghiandolari sono attualmente le ipotesi più probabili alla base della ARDE (Age-Related Dry Eye, od "occhio secco età-dipendente"). Nei nostri animali, studi recenti hanno dimostrato una diminuzione della produzione lacrimale in cani normali in relazione all'avanzare dell'età<sup>92</sup>, con una media di diminuzione dei valori di STT di 0,4 mm per ogni aggiuntivo anno d'età.

### **Cause chirurgiche ed influenza della ghiandola della nittitante**

Vari lavori eseguiti in passato hanno evidenziato l'importanza delle due ghiandole lacrimali ai fini della produzione di lacrime<sup>93,94</sup>. L'asportazione delle ghiandole lacrimali diminuisce lo Schirmer Tear Test (STT1) del 5-23% e del 29-57%, rispettivamente per la ghiandola temporale (GT) e per l'accessoria (GTP), rispetto ai valori di STT1 riportati per lo stesso occhio prima dell'asportazione<sup>94</sup>, evidenziando come le percentuali di produzione acquosa da parte delle due ghiandole siano variabili da soggetto a soggetto. Un altro studio ha invece riportato la superiore produzione di film acqueo da parte di GT (61,7%), con un tributo del 35,2% per GTP, e del 3,1% per le ghiandole lacrimali accessorie<sup>59</sup>. La rimozione di entrambe le ghiandole conduce comunque alla riduzione dello STT1 del 100% ed alla manifestazione clinica di occhio secco<sup>94</sup>.

Simili risultati sono stati riportati nel gatto, con diminuzione media dello STT1 del 34,1% e del 15,7%, rispettivamente per GT e GTP, e vicina al 100% per la rimozione di entrambe, in rapporto all'occhio sano controlaterale<sup>95</sup>.

Da uno studio condotto su 17 cani di razza Beagle<sup>96</sup> è risultato che l'asportazione della GTP causa una diminuzione dei valori di STT1 maggiore di quelli riscontrati in soggetti in cui la ghiandola è riposizionata, in rapporto all'occhio controlaterale sano. Tale studio ha però voluto evidenziare che la diminuita lacrimazione non ha manifestato alterazioni cliniche delle superfici oculari nei 6 mesi di follow up.

Un altro famoso studio svolto da Morgan ed allievi ha investigato l'incidenza di KCS in soggetti canini affetti da prolasso della GTP in relazione al trattamento eseguito sui soggetti colpiti<sup>97</sup>. Durante un follow-up variabile tra i 2 ed i 10 anni post-trattamento, KCS si sviluppa in grado significativamente maggiore in cani in cui la ghiandola della terza palpebra è stata rimossa o non ha subito alcun trattamento, in confronto ai soggetti in cui GTP è riposizionata secondo varie tecniche chirurgiche. Dato che il prolasso della GTP è spesso presente in razze predisposte allo sviluppo di KCS, gli autori dello studio raccomandano il riposizionamento chirurgico della ghiandola opposto alla sua rimozione od all'assenza di trattamento.

Più recentemente, una serie di lavori condotti sperimentalmente su cani di razza Beagle<sup>98,99</sup> ha investigato gli effetti dell'asportazione totale della terza palpebra sui vari parametri diagnostici corneali. A dispetto dell'azione vicariante della ghiandola orbitale sui valori di STT1, la lacrimazione basale ha subito una diminuzione costante fino al 60% dei valori iniziali ad un anno di distanza dall'intervento: inoltre, l'uso di coloranti vitali ha evidenziato la presenza di micropatologie della superficie corneale, confermate da esame con microscopia luminosa, elettronica ed a scansione. Va sottolineato

che in tali studi l'intera terza palpebra e non solo la ghiandola accessoria è stata asportata e quindi i risultati sono influenzati dal ruolo svolto dalla nittitante nella distribuzione del film lacrimale e nella protezione delle superfici oculari. Indipendentemente da ciò, la diminuzione della lacrimazione basale nei soggetti dello studio rimane un importante fattore da considerare.

A dispetto della variabilità dei risultati riportati, gli Autori raccomandano una linea di condotta conservativa, con riposizionamento della GTP prolapsata, soprattutto in pazienti con potenziali patologie lacrimali qualitative e da esposizione.

### Terapia radiante

KCS rimane una delle più comuni complicanze secondarie a terapia radiante per il trattamento di tumori nasali, orali e cranici nei nostri animali. Vari studi in passato hanno identificato tale patologia in una percentuale di soggetti variabile tra 24 e 35,1% dei pazienti trattati<sup>100,101</sup>. Uno studio più recente ha valutato la presenza di patologie oculari croniche, sebbene non specificamente correlate a cheratite secca, nel 70% dei soggetti trattati<sup>102</sup>. La patogenesi sembra correlata ad un'azione diretta dell'irradiazione sulle ghiandole lacrimali, di Meibomio e mucipare congiuntivali<sup>101</sup>, con segni clinici che si instaurano spesso varie settimane o mesi post-trattamento. Tale forma di cheratocongiuntivite secca è scarsamente responsiva a qualunque trattamento e la prognosi per la sopravvivenza del globo oculare è spesso riservata od infausta.

### Cause immunomediate

In medicina umana due forme di patologia immunomediata, ovvero le sindromi di Sjögren primaria e secondaria, sono ampiamente riconosciute come cause di KCS bilaterale. Nel primo caso le ghiandole salivari e lacrimali sono oggetto di un processo autoimmune, con infiltrazione di cellule T attivate (prevalentemente CD4+T cells, ma anche CD8+T cells), liberazione di citochine infiammatorie, blocco neurosecretorio, distruzione di cellule acinari e duttulari e conseguente diminuita secrezione di saliva e lacrime<sup>85</sup>. Nella forma secondaria, xerostomia e xeroftalmia sono associate a una patologia autoimmune del tessuto connettivo, quale artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, poliarterite nodosa, sclerosi sistemica, granulomatosi di Wegener ed altre<sup>27</sup>. Il fattore scatenante che conduce alla manifestazione della malattia non è ancora perfettamente noto, sebbene vari cofattori di rischio siano stati identificati nell'influenza genetica, nel livello di androgeni (donne in menopausa sono maggiormente predisposte), e nell'esposizione a fattori ambientali predisponenti, quali infezioni virali od inquinamento ambientale. La sindrome di Sjögren è attualmente riportata in letteratura veterinaria solo in due cani<sup>103</sup> ed in un gatto<sup>104</sup>, laddove la stragrande maggioranza della



FIGURA 7 - Grave quadro di KCS immunomediata in un Bulldog maschio di 6 anni - Grave iperemia e chemosi congiuntivali, associate a copioso scolo mucopurulento adeso alla cornea ed alle palpebre, neovascolarizzazione superficiale ed edema corneale sono i segni clinici caratteristici della malattia. I valori di STT erano 0 mm/min in entrambi gli occhi.

popolazione affetta da KCS dimostra solo coinvolgimento oculare. Tale forma primaria è attualmente ritenuta la più comune forma di KCS canina (Fig. 7)<sup>91</sup>. Vari studi condotti in passato da Kaswan ed allievi hanno investigato l'eziopatogenesi della malattia. In un lavoro svolto sull'esame istopatologico di ghiandole lacrimali della nittitante od orbitali canine di animali affetti, il livello di infiltrazione linfocitaria e di fibrosi ghiandolare (simile a quello descritto per la sindrome di Sjögren umana e murina) è stato suddiviso in tre stadi: il primo stadio consiste in limitati infiltrati mononucleari multifocali, nel secondo stadio le aree di infiltrazione confluiscono e divengono predominanti e nel terzo stadio si osservano estese infiltrazioni mononucleari, con fibrosi ed atrofia delle unità acinari<sup>105</sup>. L'ipotesi di un'eziologia immunomediata venne suggerita da tali quadri istopatologici, dalla possibile associazione con altre malattie autoimmuni e dalla bilateralità della malattia. Da studi più recenti, un'analisi immunoistochimica condotta su ghiandole lacrimali della terza palpebra in soggetti canini sani, con KCS idiopatica o neurogenica, ha identificato un aumento del numero di cellule B e T nelle ghiandole di cani con KCS idiopatica rispetto agli altri soggetti dello studio<sup>106</sup>. Sebbene ulteriori studi di Kaswan et al. abbiano identificato in passato la presenza di fattore reumatoide nel 34% e patologie immunomediate concomitanti nel 40% dei soggetti affetti da KCS<sup>107,108</sup>, la popolazione canina attuale affetta non riflette tali percentuali, e la maggioranza dei casi presenta esclusivamente difetti lacrimali e non sistemici. È possibile che KCS immunomediata canina esista sia in una forma isolata sia in associazione con concomitanti patologie sistemiche immunomedia-

**TABELLA 2**  
**Razze canine predisposte a**  
**cheratocongiuntivite secca (KCS)**  
**immunomediata**

Razza
Cavalier King Charles Spaniel
Bulldog inglese
Lhasa Apso
Shih Tzu
West Highland White Terrier
Carlino
Bloodhound
Cocker Spaniel Americano
Pechinese
Boston terrier
Schnauzer nano
Samoiedo

Modificato da Kaswan RL, Salisbury MA. A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca: Treatment with ophthalmic cyclosporine. *Vet Clin North Am Sm Anim Pract* 20:583-613, 1990.

te<sup>91</sup>. Altri studi retrospettivi hanno evidenziato la maggiore incidenza della malattia in soggetti di sesso femminile<sup>90,109</sup>, come riportato per la sindrome di Sjögren nell'uomo, ed in specifiche razze canine (Tab. 2), suggerendo un'influenza genetica. L'eziopatogenesi di KCS immunomediata animale ed umana non è comunque ancora chiarita. Numerosi fattori sono attualmente ritenuti responsabili della diminuita secrezione lacrimale. Alla base della patologia è l'infiltrazione/infiammazione della ghiandola da parte di linfociti reattivi, con espressione di autoantigeni alla superficie delle cellule epiteliali e liberazione di citochine proinfiammatorie. Il ruolo svolto dalla presenza di anticorpi circolanti diretti contro recettori muscarinici ghiandolari, dalla diminuita apoptosi linfocitaria e dalla possibile disfunzione di molecole messaggere intracellulari è al momento ulteriore oggetto di speculazione<sup>110</sup>.

### AUMENTO DELL'EVAPORAZIONE O DISPERSIONE DELLO STRATO ACQUEO

In accordo con la tradizionale classificazione presente in oftalmologia veterinaria, le patologie oggetto del presente paragrafo vengono catalogate quali deficit qualitativi del film lacrimale<sup>111</sup>. Tuttavia nel presente articolo verrà seguita la classificazione attuale applicata in oftalmologia umana, secondo cui le patologie evaporative del film lacrimale si suddividono in patologie da cause intrinseche e da cause estrinseche<sup>27</sup>. Nel primo caso le lesioni oculari sono derivate da patologie che direttamente causano l'aumento dell'evaporazione del film lacrimale, mentre nel secondo caso l'evaporazione è dovuta ad un'azione indiretta, secondaria a

danno delle superfici oculari. In entrambi i casi, nonostante la fisiologica secrezione dello strato acqueo sia presente, l'aumento dell'evaporazione o l'instabilità del film lacrimale conducono ad anomala lubrificazione, iperosmolarità ed occhio secco. È utile ricordare che, come sempre nell'unità funzionale lacrimale, la sovrapposizione delle due patologie non è affatto inusuale.

### Cause intrinseche

#### *Patologie delle ghiandole di Meibomio*

In medicina umana, la più comune causa per l'aumentata evaporazione del FL è rappresentata dalle patologie delle ghiandole di Meibomio<sup>112</sup>. Una complessa classificazione suddivide le diverse patologie in congenite ed acquisite, e tra le acquisite sono elencate patologie neoplastiche, metaplastiche (distichiasi) e le disfunzioni delle ghiandole di Meibomio (MGD). Queste ultime sono considerate il quadro clinico e patologico più comune, con numerose cause che conducono ad iposecrezione, ipersecrezione ed ostruzione delle ghiandole suddette<sup>5</sup>. Alla base del disordine è il danno esercitato a livello delle ghiandole escrettrici, che risulta in diminuita od alterata secrezione di mebo e del film lipidico, con conseguente aumento dell'evaporazione del film lacrimale

Nei nostri animali, fenomeni infiammatori dei margini palpebrali, quali blefarite marginale, blefarocongiuntivite e meibomite rappresentano la causa più comune di disordini delle ghiandole di Meibomio, e possono essere causati da infezioni (*S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Candida* e *Malassezia*), o da patologie immunomediate locali o sistemiche (pemfigo e lupus eritematoso sistemico)<sup>13</sup>. Batteri quali *S. aureus* sono anche responsabili per la produzione di esterasi e lipasi, che conducono alla formazione di acidi grassi e mono- e di-gliceridi, irritanti per la superficie oculare<sup>113</sup>. Inoltre, le ghiandole di Meibomio affette possono alterare la propria produzione, con liberazione di lipidi altamente polarizzati che alterano lo stato del film lacrimale superficiale<sup>114</sup>. Alterazioni del margine palpebrale e delle ghiandole di Meibomio sono presenti anche nelle forme allergiche oculari croniche<sup>27</sup>. L'alterazione della composizione del film lipidico, la frizione dovuta all'irregolarità dei margini palpebrali affetti e la conseguente instabilità del film lacrimale sono tutti i fattori che contribuiscono alla patologia della superficie oculare. Di recente è stata ipotizzata la possibilità di MGD primaria in due giovani Bassotti, in cui i segni clinici principali consistevano in epifora, chemosi e cheratopatia puntata superficiale unilaterale<sup>115</sup>. I reperti oftalmici erano caratterizzati da ispessimento del margine palpebrale, regressione della giunzione mucocutanea e costrizione degli orifizi ghiandolari, come descritto per la stessa patologia in oftalmologia umana.

In letteratura veterinaria è descritta anche la possibilità che patologie seborroiche cutanee siano responsabili di alterazioni delle secrezioni delle ghiandole di Meibomio<sup>13</sup>. Studi condotti nel coniglio hanno dimostrato che il contatto della superficie lacrimale con pelo intriso di lipidi di origine cutanea procura alterazione e danno del film lipidico e lacrimale<sup>116</sup>. Non è infrequente infatti riscontrare patologie oculari di superficie in soggetti canini affetti da seborrea e/o da trichiasi.

L'assenza congenita delle lacrime di Meibomio è raramente riportata in letteratura umana, ed è un fattore da considerare nel quadro patologico dell'agenesia palpebrale nei nostri pazienti felini<sup>13</sup>. Deplezione delle stesse ghiandole può essere acquisita a seguito di gravi esiti cicatriziali a carico del tessuto palpebrale<sup>112</sup>.

#### **Difetti anatomici e dinamici palpebrali**

Come già accennato nel paragrafo sul film lacrimale, un aumento della superficie oculare porta ad un assottigliamento del film lipidico con incremento dell'evaporazione e della osmolarità del film lacrimale<sup>10</sup>. Nelle razze canine brachicefale è caratteristica la presenza di macrofessura palpebrale con aumento dell'esposizione corneale: tali razze sono di fatto particolarmente soggette a fenomeni evaporativi del film lacrimale e a successiva cheratopatia da esposizione (Fig. 8).

Patologie corneali da esposizione di entità variabile sono comuni nei pazienti canini e felini affetti da disturbi dell'ammiccamento. Paresi/paralisi del nervo facciale e disturbi anatomici di sviluppo o cicatriziali delle palpebre procurano necessariamente alterazioni del meccanismo di chiusura palpebrale e quindi del meccanismo di rinnovo e distribuzione del film lipidico e lacrimale sulle superfici oculari<sup>27</sup>. Il risultato si riflette nell'eccessiva esposizione di cornea e congiuntiva e nell'aumentata evaporazione del film lacrimale. Soggetti affetti da ectropion, ectropion/entropion combinati, da fessura palpebrale "a pagoda" (razze canine di taglia grande o gigante) o da paralisi del facciale sono comunemente affetti da lesioni croniche delle superfici oculari.

#### **Cause estrinseche**

##### **Deficienza di vitamina A**

La deficienza di vitamina A è raramente descritta in medicina veterinaria, ma rappresenta una comune causa di occhio secco in medicina umana.

Elemento essenziale per la salute delle cellule caliciformi, la vitamina A è indispensabile per la corretta produzione e lo sviluppo dello strato mucoso<sup>117</sup>. Inoltre la sua deficienza può causare lesioni delle unità acinari della ghiandola lacrimale<sup>118</sup>. Un caso di possibile deficienza locale di vitamina A ed altri nutrienti al tessuto congiuntivale è stato riportato in letteratura come causa di metaplasia squamosa congiuntivale e deficit qualitativo primario dello strato mucoso in un cane<sup>119</sup>.



FIGURA 8 - Marcata macrofessura palpebrale in un incrocio di Pechinese - La grave esposizione della superficie corneale con fenomeni di evaporazione del film lacrimale hanno causato una grave forma bilaterale di cheratopatia pigmentaria cronica.

#### **Conservanti antimicrobici**

La maggior parte dei farmaci topici oculari contiene conservanti antimicrobici: una causa spesso sottovalutata di instabilità del film lacrimale può derivare dall'azione di tali agenti<sup>27</sup>. Il più comune ed investigato di questi ultimi è benzalconio cloruro (BAC), il quale non solo causa danno tossico diretto delle cellule epiteliali corneali<sup>120</sup>, ma anche alterazione dello strato lipidico con evaporazione del film lacrimale<sup>121</sup>. Molto più recentemente, studi condotti su conigli hanno dimostrato una drastica diminuzione del numero di cellule mucipare e della concentrazione di MUC5AC in soggetti trattati con BAC topico allo 0,1% due volte al giorno<sup>122</sup>. Specificamente in tale studio, l'applicazione per due settimane di BAC è stata in grado di riprodurre un modello sperimentale efficace di sindrome da occhio secco, con destabilizzazione del film lacrimale e diminuzione di STT. In oftalmologia veterinaria non è infrequente incorrere in casi in cui, specialmente per patologie croniche superficiali o per lesioni ulcerative corneali, si assiste all'uso indiscriminato di numerosi farmaci topici, spesso con effetti paradossalmente deleteri sulle superfici oculari e sul benessere del paziente. Per tale ragione, è opinione degli Autori che l'applicazione eccessivamente frequente o l'uso concomitante di numerosi farmaci a livello oculare dovrebbe essere rigorosamente controllato od evitato, a favore dell'adozione di confezioni sterili monouso e prive di conservanti.

#### **Uso cronico di lenti a contatto**

Tale causa è riportata ovviamente solo in letteratura umana e pertanto non è trattata nel presente articolo.

### **Disordini cronici congiuntivali**

Patologie infiammatorie ed infiltrative primarie della congiuntiva possono condurre ad instabilità del film lacrimale per riduzione del numero delle cellule mucipare, con conseguente diminuita secrezione di mucina. In letteratura veterinaria è stato descritto un grave quadro patologico delle superfici oculari, con lesioni ulcerative corneali e grave cheratocongiuntivite in 3 cani<sup>119</sup>. In tale studio gli Autori hanno identificato istologicamente infiltrazioni linfoplasmacellulari di grado variabile a livello congiuntivale e marcata diminuzione delle cellule mucipare in tutti i soggetti. Sebbene le cause rimangano sconosciute, gli Autori hanno ipotizzato cause infettive o più probabilmente immuno-mediate come responsabili delle lesioni congiuntivali primarie. In tutti i soggetti, lo STT non presentava alterazioni.

### **Disordini delle superfici oculari**

Finora abbiamo contemplato il danno delle superfici oculari come fenomeno secondario alle alterazioni del film lacrimale: come già accennato, infatti metaplasia squamosa congiuntivale e conseguente instabilità del film lacrimale sono sempre presenti in corso di KCS. Tuttavia, anche l'inverso è applicabile. Alterazioni delle superfici oculari in presenza di fenomeni ulcerativi corneali destabilizzano il film lacrimale per dissoluzione dell'interfaccia epitelio/glicocalice. Per tale ragione gli Autori suggeriscono di adottare un rigoroso regime di lubrificazione corneale (lacrime prive di conservanti), in aggiunta alla regolare terapia antibiotica od antiinfiammatoria, in ogni soggetto affetto da patologie erosive ed ulcerative corneali.



FIGURA 9 - Grave forma di congiuntivite allergica in un Cocker americano di 7 anni - La congiuntiva è la porzione maggiormente affetta, con grave iperemia e chemosi. Scolo mucopurulento è presente lungo i margini palpebrali e nei fornici congiuntivali. La cornea mostra solo lesioni superficiali iniziali, con edema e vascolarizzazione periferica.

### **Patologie oculari allergiche**

Le malattie oculari allergiche rappresentano una delle più note cause di patologia delle superfici oculari. In medicina umana ne sono descritte varie forme, tra cui la congiuntivite stagionale allergica, la congiuntivite vernale e la cheratocongiuntivite atopica (AKC)<sup>27</sup>. AKC è diffusa al 25-40% della popolazione statunitense ed ha la sua controparte nella cheratocongiuntivite atopica canina (CAKC)<sup>123</sup>. Quest'ultima si riscontra molto frequentemente nella pratica clinica veterinaria. Nei soggetti affetti, i segni clinici più frequenti sono costituiti da blefarospasmo, prurito, iperemia e chemosi congiuntivali, presenza di materiale mucopurulento sulle superfici oculari e palpebrali e cheratopatia superficiale cronica di grado variabile, in presenza di valori normali di STT (Fig. 9). Blefaredema può anche essere presente.

Il quadro patologico oculare è innescato da una risposta infiammatoria di tipo Th2, che coinvolge dapprima la congiuntiva ed in un secondo tempo la cornea, con liberazione di numerose citochine infiammatorie (IL-4, IL-5, IL-13 e IL-14). Una sovraesposizione di IL-4 ed IL-5 è infatti presente nelle lacrime di soggetti umani affetti da AKC<sup>124</sup>. In seguito all'esposizione ed alla conseguente ipersensibilità a comuni allergeni ambientali, si assiste alla degranolazione di mastociti attivati da IgE, con rilascio di numerose molecole infiammatorie, tra cui istamina, e di agenti chemotassici per neutrofilii ed eosinofili. Questi sono in ultimo responsabili del rilascio di proteine altamente citotossiche (MBP ed ECP), che conducono a danno delle cellule epiteliali corneali. Recenti studi sembrano inoltre sospettare un'azione diretta di IL-4 sulla produzione di mucina, con metaplasia squamosa congiuntivale, distruzione di cellule calciformi e riduzione dello strato mucoso<sup>125</sup>. Uno di tali studi effettuato su pazienti umani affetti da patologie atopiche oculari ha evidenziato una riduzione della sensibilità corneale, diminuito BUT, riduzione dell'espressione di mRNA per MUC5AC e diminuita produzione di mucina nei soggetti che manifestavano il quadro clinico corneale più grave<sup>126</sup>. Tutto questo si traduce praticamente in irregolarità ed alterazione delle superfici oculari, con disfunzione dello strato mucoso e conseguente destabilizzazione del film lacrimale.

### **Parole chiave**

*Film lacrimale, cheratocongiuntivite secca, occhio secco, superfici oculari.*

### **■ Tear film and ocular surface diseases in cats and dogs. Part 1. Notes on pathophysiology**

#### **Summary**

Dry eye or keratoconjunctivitis sicca is a widely recognized and commonly diagnosed disease in small

animals. It has been historically defined as tear production deficiency; however, the pathogenesis of this disease is much more complex than previously recognized. In human ophthalmology ocular surface diseases are recognized as a disturbance of the so called "Lacrimal Function Unit", an integrated system comprising lacrimal glands, ocular surfaces and lids, and the sensory and motor nerves that connect them. The aim of this paper is to review the past and recent human and veterinary literature on the topic, with special focus on the complex interactions between the anatomical, dynamic and physiological components of the lacrimal function unit.

**Key words**

*Lacrimal film, cheratoconjunctivitis sicca, dry eye, ocular surfaces.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Sack RA, Beaton A, Sathe S, Morris C, et al.: Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Prog Retin Eye Res* 19(6):649-668, 2000.
2. Dartt DA, Sullivan DA: Wetting of the Ocular Surface. In: Principles and Practice of Ophthalmology. Ed DM Albert, FA Jakobiec, DT Azar, ES Gragoudas. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000, pp 960-981.
3. Prydal JI, Campbell FW: Study of precorneal tear film thickness and structure by interferometry and confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33(6):1996-2005, 1992.
4. Murphy CJ, Pollock RV: The Eye. In: Miller's Anatomy of the Dog. Ed HE Evans. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1993, pp 1009-10057.
5. Foulks GN, Bron AJ: Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf* 1(3):107-126, 2003.
6. Iwata S, Lemp MA, Holly FJ, Dohlman CH: Evaporation rate of water from the precorneal tear film and cornea in the rabbit. *Invest Ophthalmol* 8(6):613-619, 1969.
7. Craig JP, Tomlinson A: Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 74(1):8-13, 1997.
8. Carrington SD, Bedford PGC, Guillon JP, Woodward EG: Polarized light biomicroscopic observations of the precorneal tear film. 1. The normal tear film of the dog. *Journal of Small Animal Practice* 28:605-622, 1987.
9. Korb DR, Baron DF, Herman JP, Finnemore VM, et al.: Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea* 13(4):354-359, 1994.
10. Bron AJ, Tiffany JM: The Meibomian Glands and Tear Film Lipids: Structure, Function and Control. *Adv Exp Med Biol* 438:281-295, 1998.
11. Lucarelli MJ, Dartt Da, Cook BE, Lemke BN: The lacrimal system. In: Adler's Physiology of the Eye. Clinical Application. Ed PL Kaufman, A Alm. St. Louis, Mosby, 2003, pp 30-43.
12. Gum GG, Gelatt KN, Esson DW: Physiology of the Eye. In: Veterinary Ophthalmology. Ed KN Gelatt. Ames, Blackwell Publishing, 2007, pp 149-182.
13. Giuliano EA, Moore CP: Diseases and Surgery of the Lacrimal Secretory System. In: Veterinary Ophthalmology. Ed KN Gelatt. Ames, Blackwell Publishing, 2007, pp 633-661.
14. Moore CP, Frappier BL, Lintonn LL: Distribution and course of ducts of the canine third eyelid gland: Effects of two surgical replacement techniques. *Vet Comp Ophthalmol* 6258-264, 1996.
15. Cabral VP, Laus JL, Zaidan Dagli ML, Pereira GT, et al.: Canine lacrimal and third eyelid superficial glands' macroscopic and morphometric characteristics. *Ciencia Rural* 35(2):391-397, 2005.



**l'unica  
linea  
antimicotica  
davvero  
completa**

Se il vostro problema ha un nome solo e si ripresenta con facce diverse, anche la soluzione ha solo un nome, con una gamma di prodotti diversi ma tutti mirati al trattamento delle micosi.

**Solo Janssen Animal Health ha una gamma di prodotti per i test, diagnosi e trattamento locale e ambientale specifici antimicotici**



**Itrafungol®**  
Antimicotico sistemico per via orale  
**RICETTA SEMPLICE RIPETIBILE**



**Imaverol®**  
Soluzione antimicotica per uso topico  
**SENZA OBBLIGO DI PRESCRIZIONE**



**Clinafarm®**  
Trattamento fungicida e sporicida di oggetti ed ambienti  
**PRESIDIO MEDICO-CHIRURGICO**



**InTrayDM®**  
Test per la diagnosi di dermatofiti a viraggio di colore

120\_Milano

**Milano**  
Via Michelangelo Buonarroti, 23  
20093 • Cologno Monzese  
Tel. 0225101 • Fax 022510500



16. Iwata S: Chemical composition of the aqueous phase. *Int Ophthalmol Clin* 13(1):29-46, 1973.
17. German AJ, Hall EJ, Day MJ: Measurement of IgG, IgM and IgA concentrations in canine serum, saliva, tears and bile. *Vet Immunol Immunopathol* 64(2):107-121, 1998.
18. Nichols BA, Chiappino ML, Dawson CR: Demonstration of the mucous layer of the tear film by electron microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26(4):464-473, 1985.
19. Moore CP, Wilsman NJ, Nordheim EV, Majors LJ, et al.: Density and distribution of canine conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28(12):1925-1932, 1987.
20. Davidson HJ, Kuonen VJ: The tear film and ocular mucins. *Vet Ophthalmol* 7(2):71-77, 2004.
21. Nichols B, Dawson CR, Togni B: Surface features of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24(5):570-576, 1983.
22. Gipson IK, Hori Y, Argueso P: Character of ocular surface mucins and their alteration in dry eye disease. *Ocul Surf* 2(2):131-148, 2004.
23. Jumblatt JE, Jumblatt MM: Regulation of ocular mucin secretion by P2Y2 nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva. *Exp Eye Res* 67(3):341-346, 1998.
24. Doane MG: Tear Film and Blink Dynamics. In: *Principles and Practice of Ophthalmology*. Ed DM Albert, FA Jakobiec, DT Azar, ES Gragoudas. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000, pp 319-330.
25. Tabbara KF, Wagoner MD: Diagnosis and management of dry-eye syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 36(2):61-75, 1996.
26. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Jr., Baum JL: Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 5(3):264-276, 1966.
27. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, et al.: The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 5(2):75-92, 2007.
28. Moore CP: Qualitative Tear Film Disease. In: *Small Animal Ophthalmology*. Ed NJ Millichamp, J Dziezyc. Philadelphia, W.B. Saunders, 1990, pp 565-581.
29. Gilbard JP, Carter JB, Sang DN, Refojo MF, et al.: Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* 91(10):1205-1212, 1984.
30. Huang AJ, Belldegrun R, Hanninen L, Kenyon KR, et al.: Effects of hypertonic solutions on conjunctival epithelium and mucinlike glycoprotein discharge. *Cornea* 8(1):15-20, 1989.
31. Sjogren H: Keratoconjunctivitis sicca. In: *Modern Trends in Ophthalmology*. Ed F Ridley, A Sorsby. London, Butterworth, 1940, pp 403-413.
32. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, et al.: Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 83(3):526-535, 2006.
33. Gilbard JP: Dry-Eye Disorders. In: *Principles and Practice of Ophthalmology*. Ed DM Albert, FA Jakobiec, DT Azar, ES Gragoudas. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000, pp 982-1001.
34. Argueso P, Balam M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, et al.: Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43(4):1004-1011, 2002.
35. Hicks SJ, Corfield AP, Kaswan RL, Hirsh S, et al.: Biochemical analysis of ocular surface mucin abnormalities in dry eye: the canine model. *Exp Eye Res* 67(6):709-718, 1998.
36. Corfield AP, Donapaty SR, Carrington SD, Hicks SJ, et al.: Identification of 9-O-acetyl-N-acetylneuraminic acid in normal canine preocular tear film secreted mucins and its depletion in Keratoconjunctivitis sicca. *Glycoconj J* 22(7-9):409-416, 2005.
37. Petersen-Jones SM: Quantification of Conjunctival Sac Bacteria in Normal Dogs and Those Suffering from Keratoconjunctivitis Sicca. *Vet Comp Ophthalmol* 7(1):29-35, 1997.
38. Kaswan R, Pappas C, Jr., Wall K, Hirsh SG: Survey of canine tear deficiency in veterinary practice. *Adv Exp Med Biol* 438:931-939, 1998.
39. Aguirre GD, Rubin LF, Harvey CE: Keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 158(9):1566-1579, 1971.
40. Slatter D: Lacrimal System. In: *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Ed S D. Philadelphia, W.B. Saunders, 2001, pp 237-259.
41. Westermeyer HD, Ward DA, Abrams K: Breed predisposition to congenital alacrima in dogs. *Vet Ophthalmol* 12(1):1-5, 2009.
42. Herrera HD, Weichsler N, Gomez JR, de Jalon JA: Severe, unilateral, unresponsive keratoconjunctivitis sicca in 16 juvenile Yorkshire Terriers. *Vet Ophthalmol* 10(5):285-288, 2007.
43. Barnett KC: Congenital keratoconjunctivitis sicca and ichthyosiform dermatosis in the Cavalier King Charles spaniel. *Journal of Small Animal Practice* 47:524-528, 2006.
44. Martin CL, Kaswan R: Distemper-associated keratoconjunctivitis sicca. *Journal of the American Animal Hospital Association* 21:355-359, 1985.
45. Pena MT, Roura X, Davidson MG: Ocular and periorbital manifestations of leishmaniasis in dogs: 105 cases (1993-1998). *Vet Ophthalmol* 3(1):35-41, 2000.
46. Naranjo C, Fondevila D, Leiva M, Roura X, et al.: Characterization of lacrimal gland lesions and possible pathogenic mechanisms of keratoconjunctivitis sicca in dogs with leishmaniasis. *Vet Parasitol* 133(1):37-47, 2005.
47. Stiles J, Townsend WM: *Feline Ophthalmology*. In: *Veterinary Ophthalmology*. Ed KN Gelatt. Ames, Blackwell Publishing, 2007, pp 1095-1164.
48. Nasisse MP, Guy JS, Davidson MG, Sussman WA, et al.: Experimental ocular herpesvirus infection in the cat. Sites of virus replication, clinical features and effects of corticosteroid administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30(8):1758-1768, 1989.
49. Boydell P: Corneal sensitivity in cats with herpetic keratitis. 28th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists. Santa Fe, NM, 1997, p 98.
50. Lim CC, Cullen CL: Schirmer tear test values and tear film break-up times in cats with conjunctivitis. *Vet Ophthalmol* 8(5):305-310, 2005.
51. Vestre WA, Brightman AH, 2nd, Helper LC, Lowery JC: Decreased tear production associated with general anesthesia in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 174(9):1006-1007, 1979.
52. Ludders JW, Heavner JE: Effect of atropine on tear formation in anesthetized dogs. *J Am Vet Med Assoc* 175(6):585-586, 1979.
53. Arnett BD, Brightman AH, 2nd, Musselman EE: Effect of atropine sulfate on tear production in the cat when used with ketamine hydrochloride and acetylpromazine maleate. *J Am Vet Med Assoc* 185(2):214-215, 1984.
54. Hollingsworth SR, Canton DD, Buyukmihci NC, Farver TB: Effect of topically administered atropine on tear production in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 200(10):1481-1484, 1992.
55. Margadant DL, Kirkby K, Andrew SE, Gelatt KN: Effect of topical tropicamide on tear production as measured by Schirmer's tear test in normal dogs and cats. *Vet Ophthalmol* 6(4):315-320, 2003.
56. Hamor RE, Roberts SM, Severin GA, Chavkin MJ: Evaluation of results for Schirmer tear tests conducted with and without application of a topical anesthetic in clinically normal dogs of 5 breeds. *Am J Vet Res* 61(11):1422-1425, 2000.
57. Berger SL, King VL: The fluctuation of tear production in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 34(1):79-83, 1998.
58. Saito A, Kotani T: Estimation of lacrimal level and testing methods on normal beagles. *Vet Ophthalmol* 4(1):7-11, 2001.
59. Gelatt KN, Peiffer RL, Jr., Erickson JL, Gum GG: Evaluation of tear formation in the dog, using a modification of the Schirmer tear test. *J Am Vet Med Assoc* 166(4):368-370, 1975.
60. Dodam JR, Branson KR, Martin DD: Effects of intramuscular sedative and opioid combinations on tear production in dogs. *Vet Ophthalmol* 1(1):57-59, 1998.
61. Herring IP, Pickett JP, Champagne ES, Marini M: Evaluation of aqueous tear production in dogs following general anesthesia. *J Am Anim Hosp Assoc* 36(5):427-430, 2000.
62. Berger SL, Scagliotti RH, Lund EM: A quantitative study of the effects of Tribissen on canine tear production. *J Am Anim Hosp Assoc* 31(3):236-241, 1995.
63. Collins BK, Moore CP, Hagee JH: Sulfonamide-associated keratoconjunctivitis sicca and corneal ulceration in a dysuric dog. *J Am Vet Med Assoc* 189(8):924-926, 1986.
64. Morgan RV, Bachrach A, Jr.: Keratoconjunctivitis sicca associated with sulfonamide therapy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 180(4):432-434, 1982.
65. Sansom J, Barnett KC, Long RD: Keratoconjunctivitis sicca in the dog associated with the administration of salicylazosulphapyridine (sulphasalazine). *Vet Rec* 116(15):391-393, 1985.
66. Slatter DH, Blogg JR: Keratoconjunctivitis sicca in dogs associated with sulphonamide administration. *Aust Vet J* 54(9):444-446, 1978.
67. Barnett KC, Joseph EC: Keratoconjunctivitis sicca in the dog following 5-aminosalicylic acid administration. *Hum Toxicol* 6(5):377-383, 1987.
68. Diehl KJ, Roberts SM: Keratoconjunctivitis sicca in dogs associated with sulfonamide therapy: 16 cases (1980-1990). *Progr Vet Comp Ophthalmol* 1(4):276-282, 1991.
69. Trepanier LA: Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 27(3):129-138, 2004.
70. Trepanier LA, Danhof R, Toll J, Watrous D: Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides. *J Vet Intern Med* 17(5):647-652, 2003.

71. Mariani CL, Fulton RB: Atypical Reaction to Acetaminophen Intoxication in a Dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 11(2):123-126, 2001.
72. Klauss G, Giuliano EA, Moore CP, Stuhr CM, et al.: Keratoconjunctivitis sicca associated with administration of etodolac in dogs: 211 cases (1992-2002). *J Am Vet Med Assoc* 230(4):541-547, 2007.
73. Shamir MH, Ofri R: Comparative Neuro-ophthalmology. In: *Veterinary Ophthalmology*. Ed KN Gelatt. Ames, Blackwell Publishing, 2007, pp 1406-1469.
74. Bernays M: Unilateral Keratoconjunctivitis Sicca Possibly Associated with Ear Cleaning in a Dog. *Aust Vet Pract* 29(1):15-20, 1999.
75. Nishida T, Nakamura M, Konma T, Ofuji K, et al.: [Neurotrophic keratopathy—studies on substance P and the clinical significance of corneal sensation]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 101(12):948-974, 1997.
76. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S: Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 139(3):498-503, 2005.
77. Good KL, Maggs DJ, Hollingsworth SR, Scagliotti RH, et al.: Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus. *Am J Vet Res* 64(1):7-11, 2003.
78. Cullen CL, Ihle SL, Webb AA, McCarville C: Keratoconjunctival effects of diabetes mellitus in dogs. *Vet Ophthalmol* 8(4):215-224, 2005.
79. Blocker T, Hoffman A, Schaeffer DJ, Wallin JA: Corneal sensitivity and aqueous tear production in dogs undergoing evisceration with intraocular prosthesis placement. *Vet Ophthalmol* 10(3):147-154, 2007.
80. Langley Hobbs S, Cobb MA: A cranial neuropathy associated with multicentric lymphosarcoma in a dog. *Veterinary Record* 127:525-526, 1990.
81. Rossmeisl JH, Jr., Higgins MA, Inzana KD, Herring IP, et al.: Bilateral cavernous sinus syndrome in dogs: 6 cases (1999-2004). *J Am Vet Med Assoc* 226(7):1105-1111, 2005.
82. Scagliotti RH: Comparative Neuro-ophthalmology. In: *Veterinary Ophthalmology*. Ed KN Gelatt. Philadelphia, Saunders, 1999, pp 1307-1400.
83. Wise LA, Lappin MR: A syndrome resembling feline dysautonomia (Key-Gaskell syndrome) in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 198(12):2103-2106, 1991.
84. Collins BK, O'Brien D: Autonomic dysfunction of the eye. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 5(1):24-36, 1990.
85. Baudouin C: The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 45 Suppl 2S211-220, 2001.
86. Sullivan DA, Allansmith MR: Hormonal modulation of tear volume in the rat. *Exp Eye Res* 42(2):131-139, 1986.
87. Azzarolo AM, Eihausen H, Schechter J: Estrogen prevention of lacrimal gland cell death and lymphocytic infiltration. *Exp Eye Res* 77(3):347-354, 2003.
88. Azzarolo AM, Wood RL, Mircheff AK, Richters A, et al.: Androgen influence on lacrimal gland apoptosis, necrosis, and lymphocytic infiltration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40(3):592-602, 1999.
89. Fox RI: Sjogren's syndrome. *Lancet* 366:321-331, 2005.
90. Sansom J, Barnett KC: Keratoconjunctivitis sicca in the dog: a review of two hundred cases. *J Small Anim Pract* 26:121-131, 1985.
91. Kaswan RL, Salisbury MA: A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. Treatment with ophthalmic cyclosporine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20(3):583-613, 1990.
92. Hartley C, Williams DL, Adams VJ: Effect of age, gender, weight, and time of day on tear production in normal dogs. *Vet Ophthalmol* 9(1):53-57, 2006.
93. Helper LC: The effect of lacrimal gland removal on the conjunctiva and cornea of the dog. *J Am Vet Med Assoc* 157(1):72-75, 1970.
94. Helper LC, Magrane WG, Koehm J, Johnson R: Surgical induction of keratoconjunctivitis sicca in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 165(2):172-174, 1974.
95. McLaughlin SA, Brightman AH, 2nd, Helper LC, Primm ND, et al.: Effect of removal of lacrimal and third eyelid glands on Schirmer tear test results in cats. *J Am Vet Med Assoc* 193(7):820-822, 1988.
96. Dugan SJ, Severin GA, Hungerford LL, Whiteley HE, et al.: Clinical and histologic evaluation of the prolapsed third eyelid gland in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 201(12):1861-1867, 1992.
97. Morgan RV, Duddy JM, McClurg K: Prolapse of the Gland of the Third Eyelid in Dogs: A Retrospective Study of 89 Cases (1980 to 1990). *J Am Anim Hosp Assoc* 29:56-60, 1993.
98. Saito A, Izumisawa Y, Yamashita K, Kotani T: The effect of third eyelid gland removal on the ocular surface of dogs. *Vet Ophthalmol* 4(1):13-18, 2001.
99. Saito A, Watanabe Y, Kotani T: Morphologic changes of the anterior corneal epithelium caused by third eyelid removal in dogs. *Vet Ophthalmol* 7(2):113-119, 2004.
100. Roberts SM, Lavach JD, Severin GA, Withrow SJ, et al.: Ophthalmic complications following megavoltage irradiation of the nasal and paranasal cavities in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 190(1):43-47, 1987.
101. Jamieson VE, Davidson MG, Nasisse MP, English RV: Ocular complications following cobalt 60 radiotherapy of neoplasms in the canine head region. *Journal of the American Animal Hospital Association* 27(1):51-55, 1991.
102. Northrup NC, Etue SM, Ruslander DM, Rassnick KM, et al.: Retrospective study of orthovoltage radiation therapy for nasal tumors in 42 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15(183-89):2001.
103. Quimby FW, Schwartz RS, Poskitt T, Lewis RM: A disorder of dogs resembling Sjogren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 12(4):471-476, 1979.
104. Canapp SO, Jr., Cohn LA, Maggs DJ, Miller MA, et al.: Xerostomia, xerophthalmia, and plasmacytic infiltrates of the salivary glands (Sjogren's-like syndrome) in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 218(1):59-65, 2001.
105. Kaswan RL, Martin CL, Chapman WL, Jr.: Keratoconjunctivitis sicca: histopathologic study of nictitating membrane and lacrimal glands from 28 dogs. *Am J Vet Res* 45(1):112-118, 1984.
106. Williams DL: Immunopathogenesis of keratoconjunctivitis sicca in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38(2):251-268, vi, 2008.
107. Kaswan RL, Martin CL, Dawe DL: Rheumatoid factor determination in 50 dogs with keratoconjunctivitis sicca. *J Am Vet Med Assoc* 183(10):1073-1075, 1983.
108. Kaswan RL, Martin CL, Dawe DL: Keratoconjunctivitis sicca: immunological evaluation of 62 canine cases. *Am J Vet Res* 46(2):376-383, 1985.
109. Sanchez RF, Innocent G, Mould J, Billson FM: Canine keratoconjunctivitis sicca: disease trends in a review of 229 cases. *J Small Anim Pract* 48(4):211-217, 2007.
110. Zoukhri D: Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 82(5):885-898, 2006.
111. Moore CP: Qualitative tear film disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20(3):565-581, 1990.
112. Bron AJ, Tiffany JM: The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2(2):149-165, 2004.
113. Dougherty JM, McCulley JP: Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27(4):486-491, 1986.
114. Holly FJ: Tear film physiology. *Int Ophthalmol Clin* 27(1):2-6, 1987.
115. Saito A, Umeda Y, Wakaiki S, Ito Y: Two canine cases with epiphora diagnosed as Meibomian gland dysfunction. Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists. Kona, HI, 2007.
116. McDonald JE: Surface phenomena of the tear film. *Am J Ophthalmol* 67(1):56-64, 1969.
117. Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK: Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41(1):82-88, 2000.
118. Sommer A, Emran N: Tear production in vitamin A-responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 93(1):84-87, 1982.
119. Moore CP, Collier LL: Ocular surface disease associated with loss of conjunctival goblet cells in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 26:458-466, 1990.
120. Pfister RR, Burstein N: The effects of ophthalmic drugs, vehicles, and preservatives on corneal epithelium: a scanning electron microscope study. *Invest Ophthalmol* 15(4):246-259, 1976.
121. Wilson WS, Duncan AJ, Jay JL: Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol* 59(11):667-669, 1975.
122. Xiong C, Chen D, Liu J, Liu B, et al.: A Rabbit Dry Eye Model Induced by Topical Medication of a Preservative Benzalkonium Chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49(5):1850-1856, 2008.
123. Pena MA, Leiva M: Canine conjunctivitis and blepharitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38(2):233-249, v, 2008.
124. Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, Ohno S: Tear levels of interferon-gamma, interleukin (IL) -2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 30(1):103-109, 2000.
125. Korsgren M, Erjefalt JS, Korsgren O, Sundler F, et al.: Allergic eosinophil-rich inflammation develops in lungs and airways of B cell-deficient mice. *J Exp Med* 185(5):885-892, 1997.
126. Dogru M, Okada N, Asano-Kato N, Tanaka M, et al.: Atopic ocular surface disease: implications on tear function and ocular surface mucins. *Cornea* 24(8 Suppl):S18-S23, 2005.