

# Approccio diagnostico e terapeutico alle malattie dell'unità funzionale lacrimale e della superficie oculare nel cane e nel gatto



Dopo una premessa sull'epidemiologia delle malattie del sistema funzionale superficie oculare/apparato lacrimale con richiami di anatomia e fisiopatologia, sono presi in considerazione i quadri clinici di ipolacrimia e dislacrimia evaporativa.

Sono descritti gli esami e le tecniche diagnostiche di base e innovative da adottare.

Sono indicati i farmaci utilizzabili e, con riferimento ai diversi quadri clinici, i protocolli terapeutici.



Claudio Peruccio\*,  
Med. Vet., SCMPA,  
Dipl. ECVO,  
Hon Dipl. ACVO  
Spec. ECVO & RCVS  
in Oftalmologia  
Veterinaria

## INTRODUZIONE

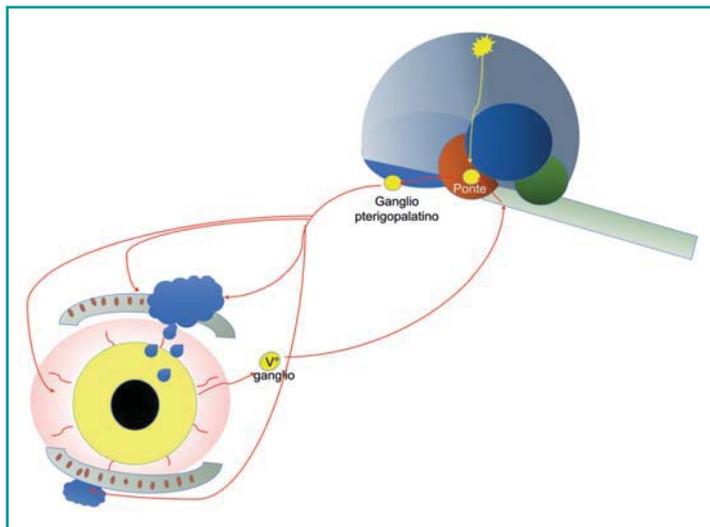
Tra la metà degli anni '90 e l'inizio del terzo millennio studi di epidemiologia umana<sup>1,2,3,4</sup> hanno messo in evidenza un consistente aumento della prevalenza delle malattie della superficie oculare (OS: Ocular Surface), in particolare delle alterazioni del film lacrimale (TF: Tear Film). Nello stesso periodo, negli Stati Uniti, si è verificato un significativo incremento dell'uso di farmaci per la cura dell'occhio secco (DED: Dry Eye Disease)<sup>1</sup>.

Questi dati hanno aumentato l'interesse di ricercatori e aziende per le patologie della OS e sono stati fatti consistenti passi avanti nell'interpretazione della loro eziopatogenesi. In occasione di incontri internazionali sono state formulate linee guida diagnostiche di riferimento per i medici oculisti e sono stati modificati i protocolli terapeutici<sup>5,6</sup>. Nuove tecnologie<sup>7,8</sup> oggi consentono diagnosi più accurate e sono stati prodotti, o in fase di avanzata sperimentazione clinica, farmaci innovativi<sup>9,10,11,12</sup>.

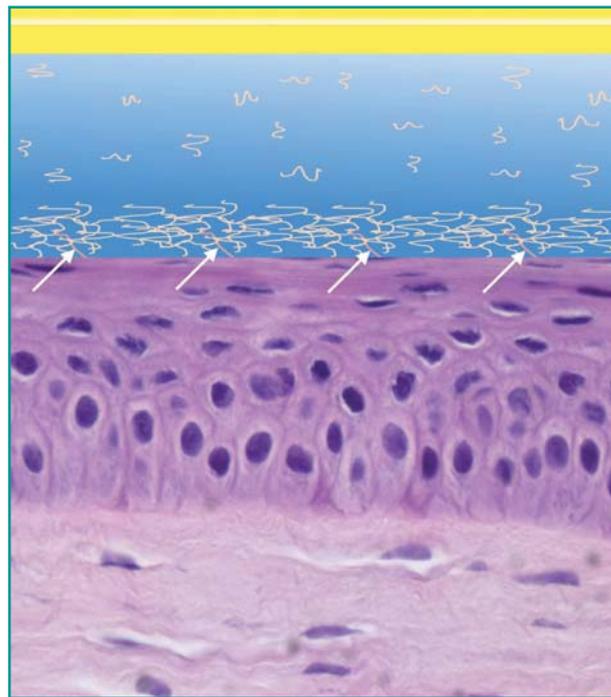
Il progresso in campo umano trova applicazione pratica in ambito veterinario data l'elevata incidenza delle malattie della OS negli animali da affezione. Molti ricercatori si sono dedicati allo studio della superficie oculare del cane, del gatto e di modelli animali fornendo informazioni essenziali per l'interpretazione dei meccanismi patogenetici delle malattie della OS in queste specie<sup>13,14,15,16,17,18,19,20</sup>.

All'inizio del terzo millennio sono stati organizzati specifici congressi sull'argomento in Giappone e negli Stati Uniti, dove si sono consolidati poli di ricerca veterinaria. In Europa singoli ricercatori si dedicano allo studio della OS degli animali da affezione e nel maggio 2018 a Firenze si terrà il primo congresso europeo su OS e DED.

**Negli animali, come nell'uomo, l'incidenza delle malattie della superficie oculare è in continuo aumento. Oggi anche i medici veterinari possono utilizzare tecniche diagnostiche e terapie innovative.**



**Figura 1** - Rappresentazione dei rapporti tra superficie oculare (OS) e unità funzionale lacrimale (UFL). Gli impulsi trasmessi dalle terminazioni nervose sensitive di cornea e congiuntiva raggiungono i centri nervosi superiori dove, a livello del ponte, arrivano anche stimoli di tipo emozionale. Attivano una risposta finalizzata a proteggere le strutture oculari con i movimenti palpebrali e la produzione delle diverse componenti del film lacrimale. Come si evidenzia nel disegno, le vie efferenti portano stimoli che attivano la secrezione da parte della ghiandola lacrimale principale e della terza palpebra, delle ghiandole di Meibomio nei bordi palpebrali e delle cellule calciformi mucipare nella congiuntiva.



**Figura 2** - Sull'immagine istologica dell'epitelio corneale è stato disegnato il film lacrimale. I reali rapporti dimensionali sono variabili dato che l'epitelio ha uno spessore di circa 50  $\mu$  mentre il film lacrimale varia, secondo diversi autori, dai 5  $\mu$  ai 30-40  $\mu$ . Le frecce indicano la presenza di glicoproteine di membrana (mucine strutturali) espresse dalle cellule epiteliali che entrano nella formazione del glicocalice e hanno l'aspetto di strutture arboriformi formate da un core proteico con ramificazioni di catene oligosaccaridiche attaccate per glicosilazione. Ad esse si ancorano mucine secrete dalle cellule calciformi mucipare della congiuntiva formando uno strato che stabilizza il film lacrimale sulla cornea.

## CONCETTI DI "SUPERFICIE OCULARE" E DI "UNITÀ FUNZIONALE LACRIMALE" (Fig. 1)

Attraverso le cellule di rivestimento dei dotti ghiandolari, gli epitelii di cornea e congiuntiva sono in diretta continuità con gli epitelii degli acini delle ghiandole lacrimali principali, accessorie e di Meibomio, anch'esse invaginazioni di tessuto specializzato di superficie.

La loro derivazione embriologica è comune e, nel complesso, questo insieme costituisce la OS che è la parte più esposta degli occhi a diretto contatto con l'ambiente esterno<sup>21,22</sup>.

Per mantenere la OS in condizioni di normalità è indispensabile che le palpebre, la terza palpebra e l'unità funzionale lacrimale (UFL) siano anatomicamente integre e agiscano in modo coordinato ed efficace<sup>22,23,24</sup>. Qualsiasi difetto o malattia dei sistemi di protezione altera i delicati equilibri della OS. In particolare può rendere opaca la cornea interferendo con la funzione visiva<sup>22</sup>.

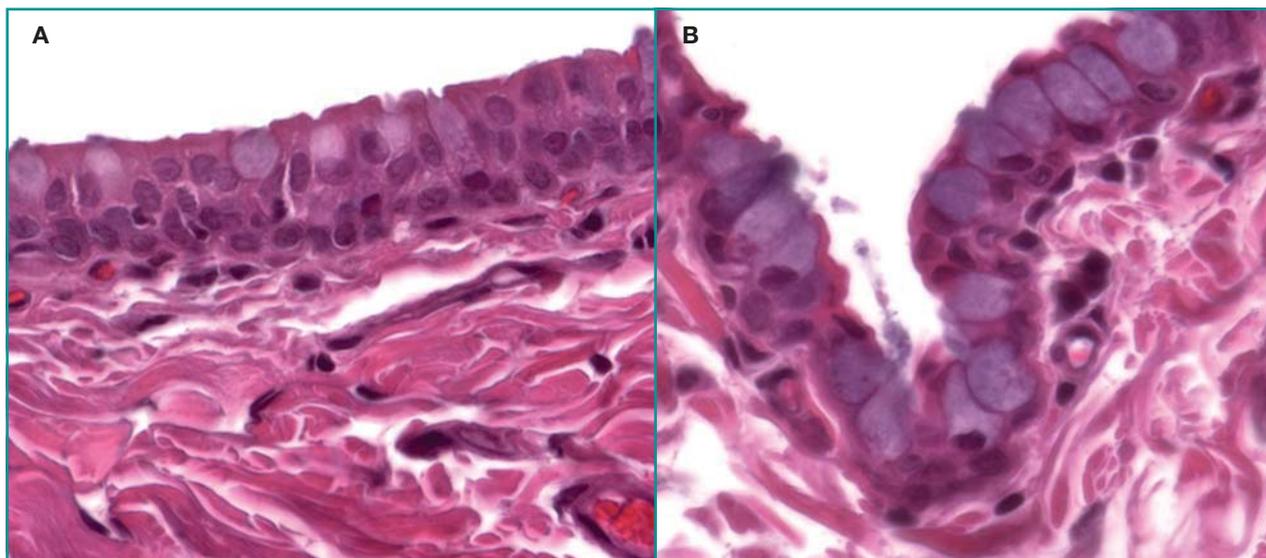
La UFL è costituita dall'apparato lacrimale e dal sistema integrato neuro-muscolare che coordina i riflessi e i movimenti oculari. È condizionata da molti fattori relativi all'individuo e all'ambiente, come la sensibilità corneale<sup>17,18</sup>, la produzione ormonale<sup>25,26</sup>, lo stato emotivo e la frequenza dell'ammiccamento<sup>27</sup>, oltre che dall'umidità e dall'esposizione ad altri stimoli ambientali<sup>22,23,24</sup>.

**La superficie oculare e il sistema lacrimale costituiscono un'unità funzionale di estrema importanza per la protezione dell'occhio e per la funzione visiva.**

## BASI ANATOMICHE DELLA OS E DELLA UFL

Gli epitelii di cornea e congiuntiva, con il film lacrimale, costituiscono la base anatomica di superficie. Sono pluristratificati, squamosi, non cheratinizzati e con cellule di superficie nella cui membrana si osservano glicoproteine, mucine strutturali<sup>28</sup>, che si estendono nel glicocalice per trattenere altre mucine secrete disperse nel liquido lacrimale (Fig. 2). Per questo motivo, se l'epitelio è normale, in prossimità della superficie si osserva una particolare concentrazione di mucine che stabilizzano il TF.

Le mucine sono secrete dalle cellule calciformi mucipare presenti nella congiuntiva, particolarmente concentrate a livello dei fornici e sulla superficie anteriore della terza palpebra<sup>29,30,31,32,33</sup> (Fig. 3 A-B).



**Figura 3** - Epitelio congiuntivale in cui si osservano cellule caliciformi mucipare presenti in maggiore o minore concentrazione nei diversi settori. **A)** Congiuntiva palpebrale. **B)** Congiuntiva a livello del fornice (per gentile concessione della Prof.ssa Chiara Giudice).

Il film lacrimale è quindi considerato un gel di mucine, la cui concentrazione diminuisce man mano che ci si allontana dalla superficie epiteliale<sup>5,34</sup> e la cui evaporazione è limitata da uno strato di lipidi secreti in massima parte dalle ghiandole di Meibomio<sup>35</sup> (Fig. 2).

La UFL comprende le ghiandole che secernono le diverse componenti delle lacrime, le fibre sensitive di superficie che percepiscono stimoli e trasmettono impulsi finalizzati alla secrezione lacrimale, le vie nervose afferenti ed efferenti, le strutture anatomiche finalizzate alla produzione e distribuzione del film lacrimale con i movimenti di ammiccamento e le vie di drenaggio<sup>22</sup> (Fig. 1).

La ghiandola lacrimale principale è situata al di sopra del settore dorso-temporale del globo oculare, nella periorbita. È tubulo alveolare e produce gran parte del liquido lac-

rimale che passa attraverso 15-20 sottili dotti che sboccano nel fornice congiuntivale superiore<sup>22,36,37,38</sup>.

Alla base della terza palpebra, nella porzione inferiore della branca verticale della cartilagine, si trova una ghiandola siero mucosa che produce fino al 50% del liquido lacrimale<sup>22,36,37,38</sup>. Il secreto passa attraverso numerosi dotti che sboccano sulla superficie bulbare della terza palpebra<sup>39</sup>.

Le cellule caliciformi mucipare della congiuntiva, con la loro secrezione apocrina, rendono stabile il gel lacrimale<sup>22,36,37,38</sup> (Fig. 3 A-B).

Le ghiandole di Meibomio sono disposte in 20-40 file parallele, osservabili per trasparenza attraverso la congiuntiva in prossimità del bordo palpebrale dove sboccano i loro dotti (Fig. 4). Sono di natura sebacea, a se-



**Figura 4** - Nell'immagine a sinistra si osservano gli sbocchi delle ghiandole di Meibomio, da 30 a 40 per palpebra. Nell'immagine a destra sono visibili per trasparenza le singole unità ghiandolari che, in condizioni di normalità, appaiono come colonne di colore biancastro.

crezione olocrina e secernono “mebo” costituito da lipidi polari e non polari che formano la maggior parte dello strato lipidico esterno del TF<sup>22,36,37,38</sup>.

## FISIOPATOLOGIA DELL'UNITÀ FUNZIONALE INTEGRATA SUPERFICIE OCULARE - APPARATO LACRIMALE (UFI OS-LA)

**Nel cane e nel gatto sono frequenti i casi di ipolacrimia e di dislacrimia evaporativa. Con meccanismi diversi alterano gli epiteli di superficie e innescano un processo infiammatorio cronico.**

Gli epiteli di cornea e congiuntiva e il film lacrimale sono tra di loro interdipendenti, qualsiasi alterazione di un settore coinvolge anche gli altri e modifica i delicati equilibri della superficie oculare che possono essere ulteriormente compromessi da difetti anatomici o funzionali di palpebre o terza palpebra<sup>24</sup>. Il risultato finale è la comparsa di aree più o meno estese non protette dal liquido lacrimale e di un quadro clinico di occhio secco. In base agli studi fatti sull'uomo: *“L'occhio secco è una malattia multifattoriale della superficie oculare caratterizzata da perdita dell'omeostasi del film lacrimale e accompagnata da sintomi oculari riferibili all'instabilità lacrimale, all'iperosmolarità, all'infiammazione, ai danni che si verificano sulla OS e ad alterazioni neuro sensoriali”*<sup>40</sup>.

Dal punto di vista fisiopatologico negli animali, come nell'uomo, si differenziano due distinte categorie di eventi che coinvolgono la UFI OS-LA: la diminuita produzione di liquido lacrimale e/o la sua aumentata evaporazione.

Le cause più frequenti di diminuita lacrimazione sono malattie delle ghiandole lacrimali, ostruzioni dei loro condotti escretori, l'effetto di farmaci locali come atropina o sistemici come alcuni sulfa derivati e il blocco della componente afferente o efferente del riflesso della lacrimazione<sup>24,37,38</sup> (Tab. 1).

L'evaporazione può aumentare per alterazioni dello strato lipidico secondarie a disfunzione delle ghiandole di Meibomio (MGD: Meibomian Gland Dysfunction)<sup>23,41</sup>, deficit o difetti di ammiccamento, danni epiteliali indotti da somministrazione ripetuta di colliri con conservanti tossici come il benzalconio cloruro, carenza di vitamina A e congiuntiviti di origine diversa con perdita di cellule caliciformi mucipare<sup>22,23,24,37,38</sup> (Tab. 2).

In molti casi le due condizioni, minore produzione e aumentata evaporazione, sono contemporaneamente presenti.

Nelle ipolacrimie e nelle dislacrimie si attiva sempre un processo infiammatorio cronico che coinvolge la OS<sup>24,37,38,42</sup>.

**Tabella 1 - Le più frequenti cause di ipolacrimia nel cane e nel gatto**

<b>A. Cause immunomediate</b>
<b>B. Cause non immunomediate intrinseche</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipoplasia congenita delle ghiandole lacrimali</li> <li>• Cause ormonali</li> <li>• Invecchiamento</li> </ul>
<b>C. Cause non immunomediate estrinseche</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infettive</li> <li>• Iatrogene</li> <li>• Esito di interventi chirurgici</li> </ul>
<b>D. Cause neurogene</b>

**Tabella 2 - Le più frequenti cause di dislacrimia evaporativa nel cane e nel gatto**

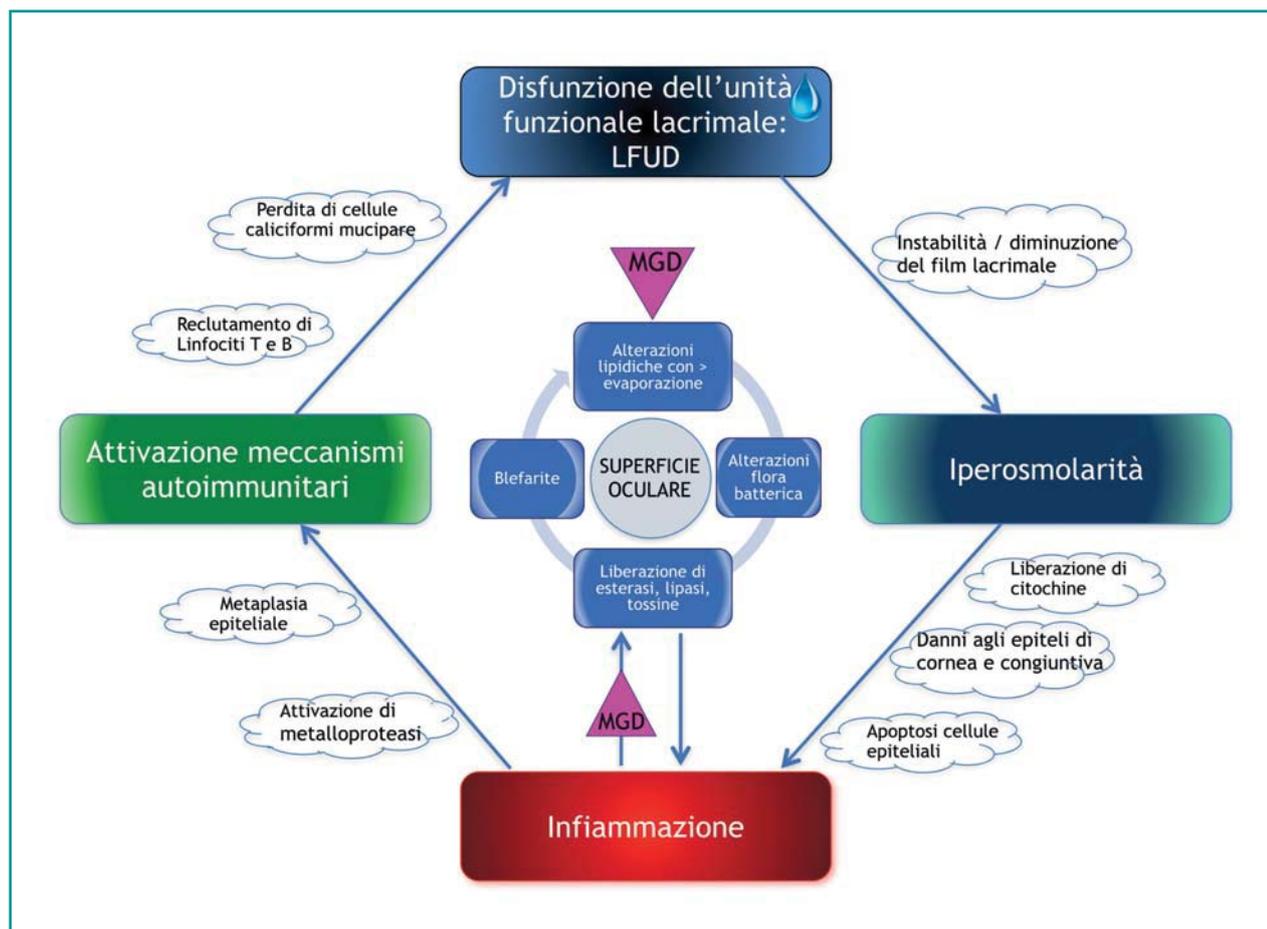
1. Difetti anatomici e funzionali di palpebre e terza palpebra
2. Deficit di ammiccamento
3. Disfunzione delle ghiandole di Meibomio (MGD) (Tab. 3)
4. Alterazioni di superficie conseguenti a malattie di cornea e congiuntiva (Tab. 3)
5. Alterazioni di superficie indotte da somministrazione di colliri con conservanti (Tab. 3)

**Le ipolacrimie sono caratterizzate da occhio secco con accumulo di muco, croste e cheratocongiuntivite presente anche nelle dislacrimie evaporative in cui però l'occhio può essere bagnato.**

Negli animali i segni clinici sono spesso ignorati o comunque sottovalutati e il soggetto è apparentemente asintomatico. Ma anche se l'infiammazione è subclinica, inizia una cascata di eventi con aumento dell'osmolarità, liberazione di citochine pro-infiammatorie, reclutamento e attivazione di linfociti T e B<sup>24,38,42</sup> (Figg. 5 - 6 A-B).

## QUADRI CLINICI

Nelle ipolacrimie la scarsa presenza di liquido comporta accumulo di muco che aderisce alla superficie della cornea, forma filamenti nei fornici congiuntivali, al canto mediale e croste sui bordi palpebrali. La cornea diventa progressivamente opaca, vascolarizzata e pigmentata. La congiuntiva è infiammata, edematosa<sup>24,37,38</sup> (Fig. 7). Le dislacrimie sono la conseguenza dell'alterata composizione del film lacrimale per perdita di cellule caliciformi mucipare congiuntivali, alterazioni delle ghiandole di Meibomio o degli epiteli di superficie (Tab. 3). L'in-



**Figura 5** - Nello schema sono illustrati gli eventi che si innescano in presenza di disfunzione dell'unità funzionale lacrimale (LFUD: Lacrimal Functional Unit Dysfunction). Dall'alto verso destra:

- Quando il film lacrimale diminuisce o evapora per instabilità, aumenta l'osmolarità
- L'iperosmolarità determina la liberazione di citochine infiammatorie che alterano gli epitelii della OS le cui cellule presentano apoptosi
- Se il processo infiammatorio è intenso, può coinvolgere le palpebre e le ghiandole di Meibomio con ulteriori complicazioni (frecce verso il centro dello schema)
  - o Si verifica MGD
  - o La liberazione di enzimi e tossine batteriche altera il mebo che irrita la OS
  - o Si manifestano i segni clinici di blefarite
  - o L'alterazione del film lipidico determina aumento dell'evaporazione lacrimale. Un evento che in molti casi è indotto da MGD che può essere la causa iniziale della LFUD
  - o La flora batterica alterata facilita la moltiplicazione di patogeni
  - o Aumenta la produzione di enzimi e tossine e il ciclo continua
- In ogni caso il processo infiammatorio determina liberazione di metalloproteasi. I danni indotti causano metaplasia epiteliale e le mucine strutturali di membrana sono coinvolte
- Si attivano i meccanismi di difesa immunitaria adattativa dell'organismo con reclutamento di linfociti T e B
- La congiuntiva perde un consistente numero di cellule caliciformi mucipare, le mucine secrete non sono più in grado di stabilizzare il film lacrimale per cui continua il ciclo della LFUD.

sufficiente secrezione di mucine o lipidi rende instabile il film lacrimale che tende ad evaporare. In molti casi l'occhio è bagnato lungo i bordi palpebrali e al canto mediale ma la superficie corneale è sofferente con aree di secchezza soprattutto nei settori centrali dove è più intensa l'evaporazione e, se l'ammiccamento non è adeguato, anche nel quadrante dorsale<sup>24,37,38</sup>. In presenza di uno strato lipidico sottile l'evaporazione è superiore alla norma e, sulla cornea, si formano aree in cui manca la protezione lacrimale<sup>24,29</sup>.

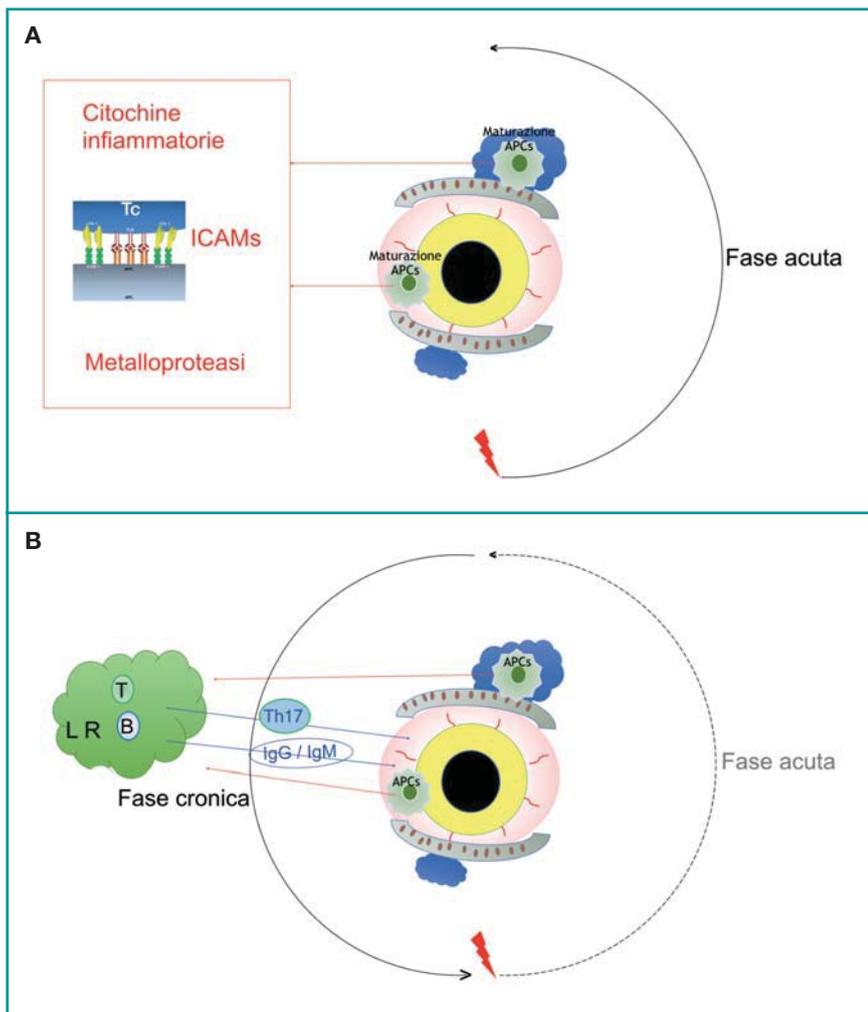
Nella maggior parte delle dislacrimie l'animale presen-

ta segni clinici non patognomonic quali congiuntivite, blefarospasmo e cheratite<sup>23,24</sup> (Fig. 8).

### DIAGNOSI DELLE MALATTIE DELLA SUPERFICIE OCULARE NEL CANE E NEL GATTO

Per un'accurata valutazione della superficie oculare si deve seguire un iter diagnostico preciso applicando un protocollo standardizzato OSDP (Ocular Surface Diagnostic Protocol)<sup>22</sup> (Tab. 4).

L'iter diagnostico deve essere il più completo possibile



**Figura 6** - Nella Figura 6A sono messi in evidenza i meccanismi patogenetici che si verificano sulla OS in risposta ad un evento stressante (freccia in rosso) che innesca la fase acuta. La risposta innata locale comporta l'attivazione di cellule che presentano l'antigene (APCs) che, per la OS, comprendono anche quelle epiteliali di cornea e congiuntiva. Le APCs vanno incontro a maturazione e producono diverse citochine, metalloproteasi, mediatori dell'adesione intercellulare (ICAMs: Intercellular Adhesion Molecules) e dell'infiammazione. Nella Figura 6B viene descritto il passaggio alla fase cronica quando APCs migrano verso linfonodi regionali (LR) dando inizio alla fase adattativa della risposta immunitaria. Ne consegue reclutamento e attivazione di linfociti T e B con migrazione di Th17 e produzione di autoanticorpi che alterano i tessuti della UFI OS-LA.

per differenziare i quadri clinici di ipolacrimia dalle diverse forme di dislacrimia e definire il livello di gravità.

Ad una prima fase in cui si effettuano esami convenzionali segue l'applicazione di tecniche diagnostiche innovative<sup>22,23,24</sup>.

**Valutazione della Superficie Oculare con esami convenzionali**

Il segnalamento può mettere in evidenza una particolare predisposizione a malattie della superficie oculare legate alla razza (Tab. 5) o all'età<sup>22,23,24,37,38</sup>.

L'esame della superficie oculare comporta innanzitutto l'attenta valutazione di anatomia e funzionalità di palpebre e terza palpebra, test quantitativi per il film lacrimale e l'uso di coloranti.

Un'attenta raccolta dei dati anamnestici può individuare potenziali cause ambientali o iatrogene di alterazioni dell'UFL come esposizione ad ambienti con polveri o vapori, l'applicazione di terapie locali (ad esempio atropina) o sistemiche (ad esempio sulfa derivati) o interventi chirurgici (ad esempio l'asportazione della ghiandola della terza palpebra)<sup>23,24,37,38</sup>.

Una prima valutazione delle caratteristiche anatomiche del soggetto serve a evidenziare situazioni di esposizione della superficie oculare per esoftalmo, difetti di conformazione delle palpebre e deficit di ammiccamento che può essere poco frequente o incompleto<sup>22</sup>.

Con l'uso di occhiali per ingrandimento e luce focalizzata o, meglio, con lampada a fessura, si osservano gli

Per una diagnosi più avanzata si utilizzano la meibografia per evidenziare casi di MGD, la lacrimoscopia per individuare alterazioni della composizione del film lacrimale.



**Figura 7** - Presenza di croste sulle palpebre, opacità corneali con vascolarizzazione, congiuntivite e muco pus al canto mediale in un caso di ipolacrimazione.

**Tabella 3 - Alterazioni della composizione o distribuzione del TF o degli epitelii della superficie oculare che causano dislacrimia evaporativa**

<p><b>ALTERAZIONI DELLA COMPONENTE LIPIDICA (alterazioni delle ghiandole di Meibomio)</b></p> <p>DISFUNZIONE DELLE GHIANDOLE DI MEIBOMIO (MGD)</p> <p>A. IPOSECREZIONE DI MEBO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdita di tessuto ghiandolare per:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– atrofia degli acini secondaria a ostruzione duttale, meibomiti o invecchiamento</li> <li>– cicatrizzazione in seguito a interventi chirurgici o gravi blefariti</li> </ul> </li> <li>• Cause ormonali (carenza di androgeni)</li> <li>• Cause iatrogene (terapie con estrogeni/antiandrogeni)</li> </ul> <p>B. ALTERATA COMPOSIZIONE DEL MEBO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meibomiti           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Azione di lipasi batteriche</li> </ul> </li> </ul> <p>C. OSTRUZIONE DEL DOTTO ESCRETORE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primaria per ipercheratinizzazione dell'epitelio di rivestimento</li> <li>• Secondaria a cicatrizzazione           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Esito di blefariti di diversa origine</li> <li>– Esito di interventi chirurgici</li> </ul> </li> <li>• Secondaria a neoformazioni</li> </ul>
<p><b>ALTERAZIONI DELLA COMPONENTE DI MUCINE (alterazioni delle cellule caliciformi mucipare)</b></p> <p>A. Congiuntiviti croniche</p> <p>B. Effetto tossico dei conservanti presenti nei colliri</p>
<p><b>ALTERAZIONI DELLA DISTRIBUZIONE DEL TF</b></p> <p>A. Difetti anatomici e funzionali di palpebre e terza palpebra</p> <p>B. Deficit di ammiccamento</p>
<p><b>ALTERAZIONI DEGLI EPITELI DELLA OS</b></p> <p>A. Esiti cicatriziali di erosioni, ulcere corneali</p> <p>B. Cheratiti superficiali croniche</p> <p>C. Conseguenza di difetti anatomici (brachicefali)</p> <p>D. Deficit di ammiccamento</p> <p>E. Cheratocongiuntiviti atopiche</p> <p>F. Congiuntiviti di diversa origine</p> <p>G. Cicatrizzazioni anomale della cornea per mancanza di cellule staminali limbari</p>

sbocchi delle ghiandole di Meibomio sui bordi palpebrali (Fig. 4) e si evidenzia l'eventuale presenza di materiale eterogeneo sulla cornea o di opacità corneali<sup>22</sup>.

Si definisce poi la quantità di liquido lacrimale presente sull'occhio eseguendo il test di Schirmer, la meniscometria o il test del filamento al rosso fenolo<sup>22,37,38</sup>.

Si colora la superficie oculare con fluoresceina, rosa bengala e verde di lissamina per evidenziare aree di positività su cornea o congiuntiva<sup>22,23,24,37,38</sup>.

La fluoresceina colora intensamente i settori in cui lo stroma corneale non è coperto da epitelio (Fig. 9 A). Determina una meno evidente positività puntata o diffusa nei casi di ipolacrimia o dislacrimia se le giunzioni delle cellule epiteliali sono alterate e il colorante penetra negli spazi intercellulari<sup>22</sup> (Fig. 9 A-B).

Il rosa bengala colora in modo selettivo i settori della superficie oculare non protetti da un film lacrimale normale.

Non colora se le mucine di membrana e secretorie proteggono la superficie oculare<sup>22</sup> (Fig. 10).

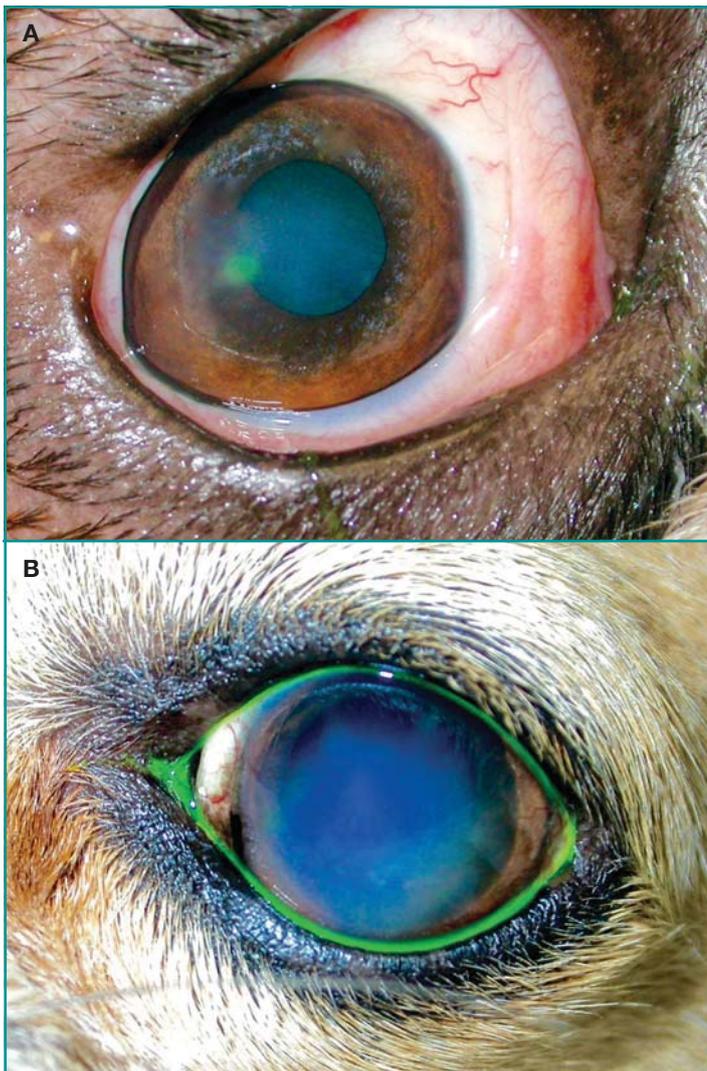
Il verde di lissamina colora le cellule alterate anche se il film lacrimale è normale<sup>22</sup>.



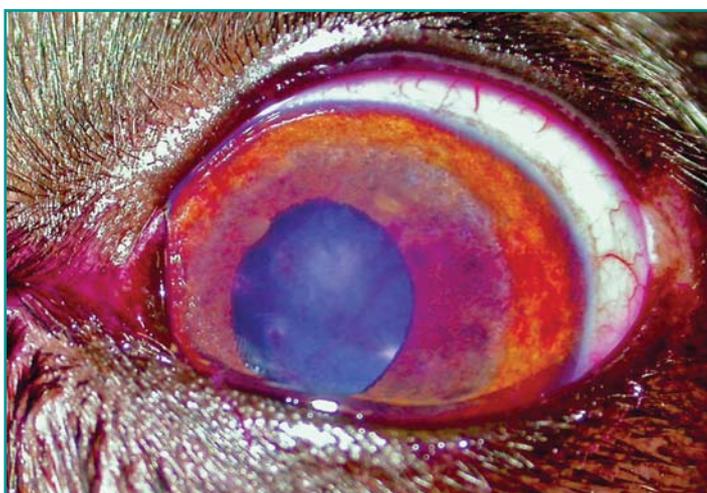
**Figura 8** - Intensa congiuntivite, cheratite, edema corneale e occhio bagnato in un soggetto con dislacrimia evaporativa e blefarospasmo.

#### Valutazione della Superficie Oculare con tecniche diagnostiche innovative

Per una migliore interpretazione dei quadri clinici che coinvolgono la OS, si controlla l'osmolarità del film la-



**Figura 9 - A)** Intensa positività alla fluoresceina in un settore di ulcera corneale. Lieve e diffusa positività puntata in altri settori di sofferenza epiteliale in un occhio con dislacrimia evaporativa.  
**B)** Lieve e diffusa positività puntata alla fluoresceina nei settori in cui le cellule epiteliali della cornea sono alterate e il colorante penetra negli spazi intercellulari.



**Figura 10** - Positività al rosa bengala nei settori della OS con alterazioni della componente mucinica del film lacrimale.

crimale misurando, con un apposito strumento, l'impedenza della concentrazione salina del liquido extracellulare a contatto della congiuntiva palpebrale<sup>22</sup>.  
 Con un lacrimoscopio si definiscono lo spessore dello strato lipidico del film lacrimale (LLT: Lipid Layer Thickness) (Fig. 11 A, B, C, D) (Video 1-2) (Tab. 6), il suo tem-

**Tabella 4 - Protocollo diagnostico OSDP**

**1. OSSERVAZIONE**

Si devono osservare in sequenza:

- caratteristiche anatomiche (difetti palpebrali, esoftalmo...)
- ammiccamento (EBR: Eye Blinking Rate)
- riflesso palpebrale (PR: Palpebral Reflex)
- movimenti della terza palpebra
- presenza di scolo oculare (occhio bagnato o secco)
- bordi palpebrali con sbocchi delle ghiandole di Meibomio (normali, occlusi, non rilevabili...)
- superficie congiuntivale (arrossamento, presenza di follicoli...)
- superficie corneale (eventuali opacità, vascolarizzazione...)
- film lacrimale (presenza di pelo, muco o altro materiale eterogeneo)

**2. SELEZIONE DEI TEST DIAGNOSTICI**

*La scelta dipende dal quadro clinico e dalla collaborazione del soggetto*

Test quantitativi:

- test di Schirmer (STT: Schirmer Tear Test)
- test con filamento al rosso fenolo (PRTT: Phenol Red Thread Test)
- meniscometria con striscia (SM: Strip Meniscometry)
- meniscometria con lacrimoscopio

Test qualitativi:

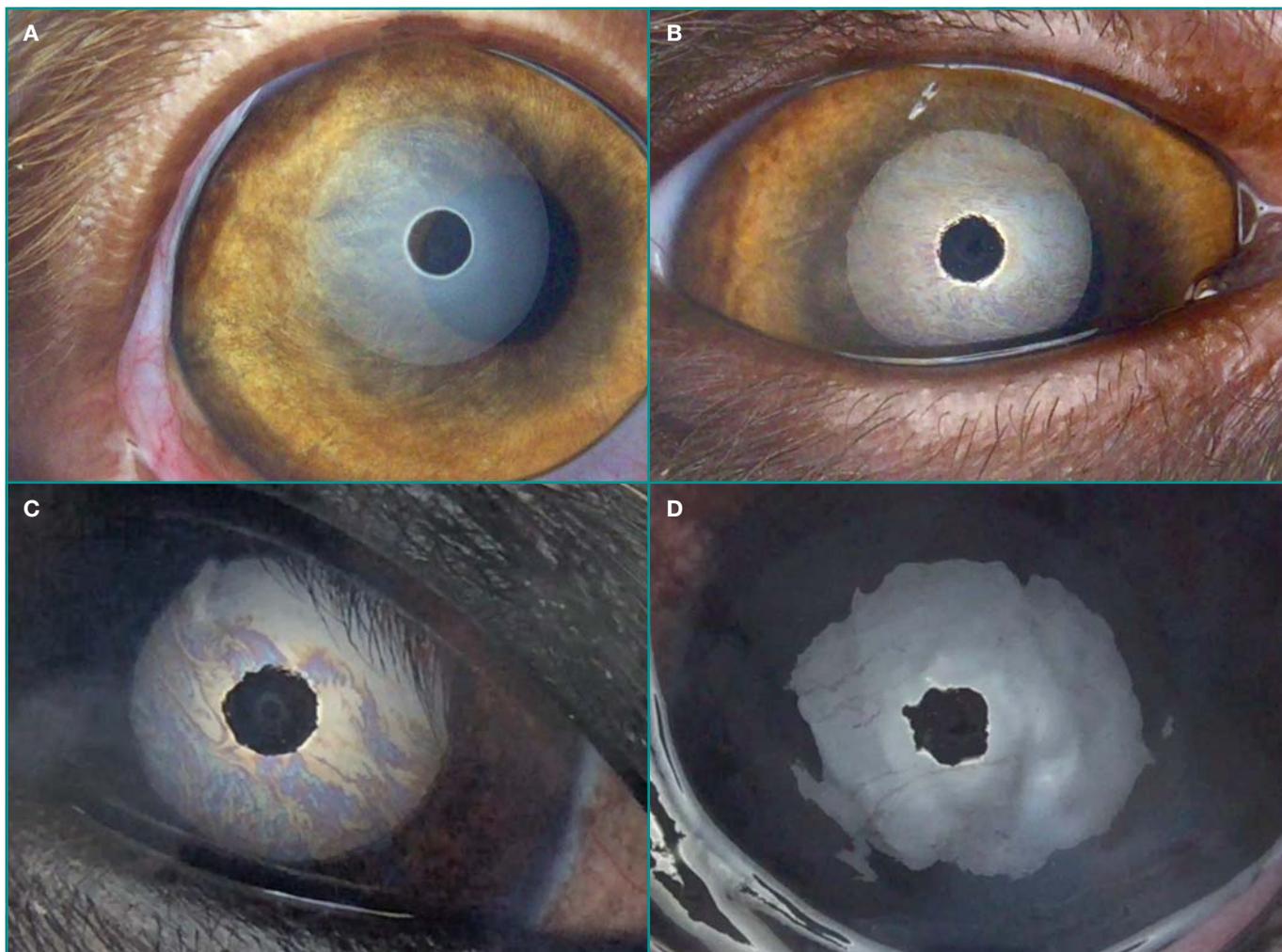
- osmolarità
- meibografia
- interferometria
- NIBUT / BUT
- topografia corneale e del film lacrimale con disco di Placido

Coloranti della superficie oculare:

- fluoresceina
- rosa bengala
- verde di lissamina

**Tabella 5 - Razze canine con maggiore predisposizione a cheratocongiuntivite secca immunomediata<sup>43</sup>**

Bloodhound	Lhasa Apso
Boston Terrier	Pechinese
Bulldog Inglese	Samoiedo
Carlino	Schnauzer Nano
Cavalier King Charles Spaniel	Shih Tzu
Cocker Spaniel Americano	West Highland White Terrier



**Figura 11 - A-B-C-D)** Osservazione dell'alone opaco circolare che si evidenzia sulla OS mediante interferometria e corrisponde alla componente lipidica del film lacrimale. In base all'aspetto, ai flussi di liquido e alle frange di colore che si evidenziano se ne può valutare lo spessore (LLT) e la capacità di controllare l'evaporazione. LLT nelle figure: **A** = 30/40 nm; **B** = 80/90 nm; **C** = 120 nm. Le irregolarità dello strato lipidico osservabili nella figura **D** sono indicative di alterazioni della superficie corneale e del film lacrimale, in questo caso dovute a pigmentazione e ipolacrimia con dislacrimia evaporativa.

po di rottura con o senza l'uso di fluoresceina (BUT, NI-BUT: Non Invasive Break Up Time) (Fig. 12 A, B, C, D) (Video 3-4), la presenza di irregolarità della superficie corneale evidenziate con disco di Placido (Fig. 13 A, B) (Video 5-6) e il riflesso del menisco lacrimale lungo il bordo palpebrale inferiore (RM: Reflective Meniscometry)<sup>22,24</sup>. Con un meibografo si valutano la disposizione e la funzionalità delle ghiandole di Meibomio (Fig. 14), la presenza di alterazioni caratteristiche di MGD, di distichie o ciglia ectopiche in via di formazione<sup>22,23</sup> (Fig. 15 A, B).

## TERAPIE PER LE MALATTIE DELLA UFL / OS NEL CANE E NEL GATTO

La scelta dei farmaci da somministrare varia in rapporto alle condizioni di ipolacrimia, dislacrimia o miste, ai dati rilevati con un'accurata visita oculistica corredata dal maggior numero di test diagnostici disponibili e alla fase evolutiva del quadro clinico.



### Video 1

Strato lipidico del film lacrimale di circa 30 nm. Aspetto marmoreo, colore grigio con movimenti a onda. Consente una buona protezione della superficie oculare e un moderato controllo dell'evaporazione. <http://cms.scivac.it/it/v/14450/1>

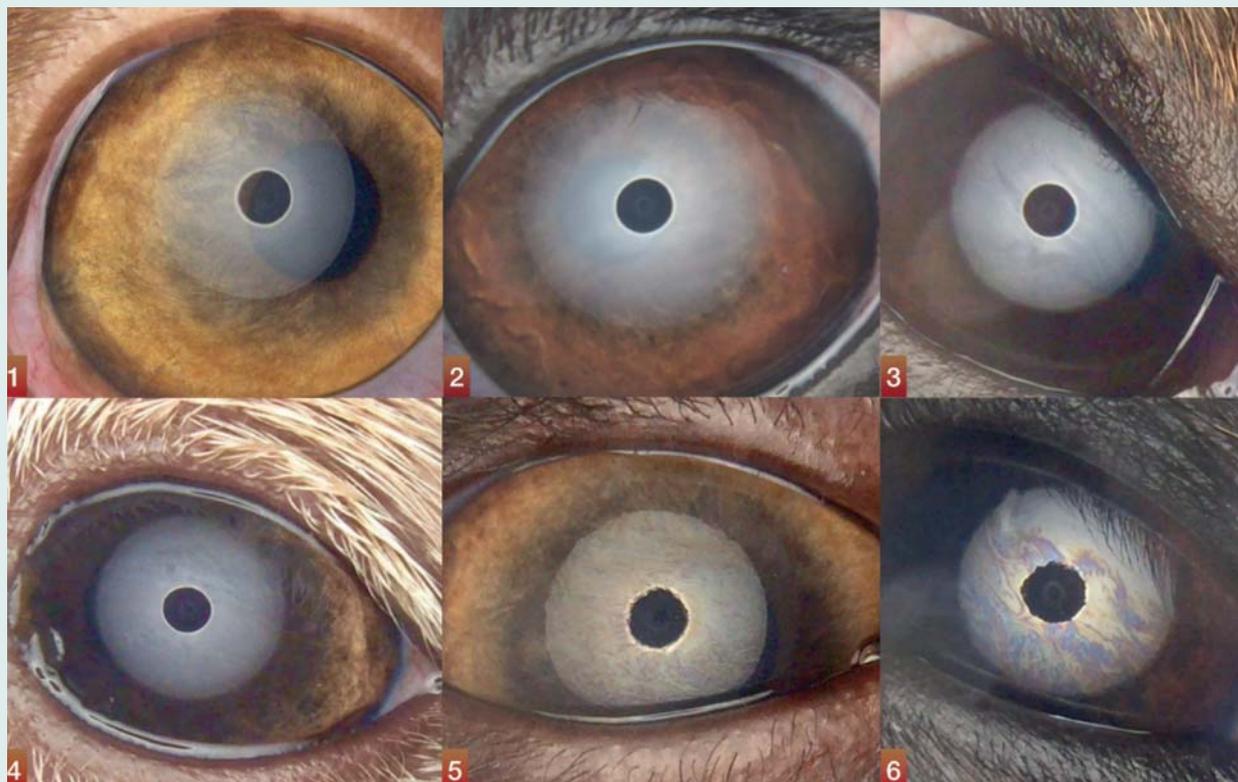


### Video 2

Strato lipidico del film lacrimale di circa 150 nm. Frange di colori intensi, variabili, con movimenti a onda prevalentemente orizzontali. Consente un ottimo controllo dell'evaporazione. <http://cms.scivac.it/it/v/14450/2>

La terapia mirata è finalizzata a interrompere, non solo rallentare, la sequenza di eventi della cascata infiammatoria. Si devono bloccare il reclutamento e la migrazione di linfociti T e prevenire la liberazione di citochine<sup>5,6,43</sup>.

**Tabella 6 - Scala di riferimento per la definizione dello spessore in nm dello strato lipidico del film lacrimale nel cane mediante interferometria con lacrimoscopio. Valutazione in base ai riferimenti dei modelli umani. Elaborazione Peruccio-SBM Sistemi**



	Descrizione	Aspetto	Spessore stimato
1	Grigio, molto trasparente poco riflettente	Pattern a maglia larga, marmoreo	15 nm
2	Grigio, più denso e riflettente	Pattern a maglia stretta, marmoreo	30 nm
3	Biancastro, più riflettente, con onde verticali e orizzontali	Pattern a flusso in movimento	30-80 nm
4	Bianco/bluastro con onde prevalentemente orizzontali	Pattern denso, più stabile	80 nm
5	Colori pastello su sfondo grigio trasparente	Frange di colore giallo, marrone, blu, porpora	80-140 nm
6	Colori più intensi con onde prevalentemente orizzontali	Frange di colore variabile	140-370 nm

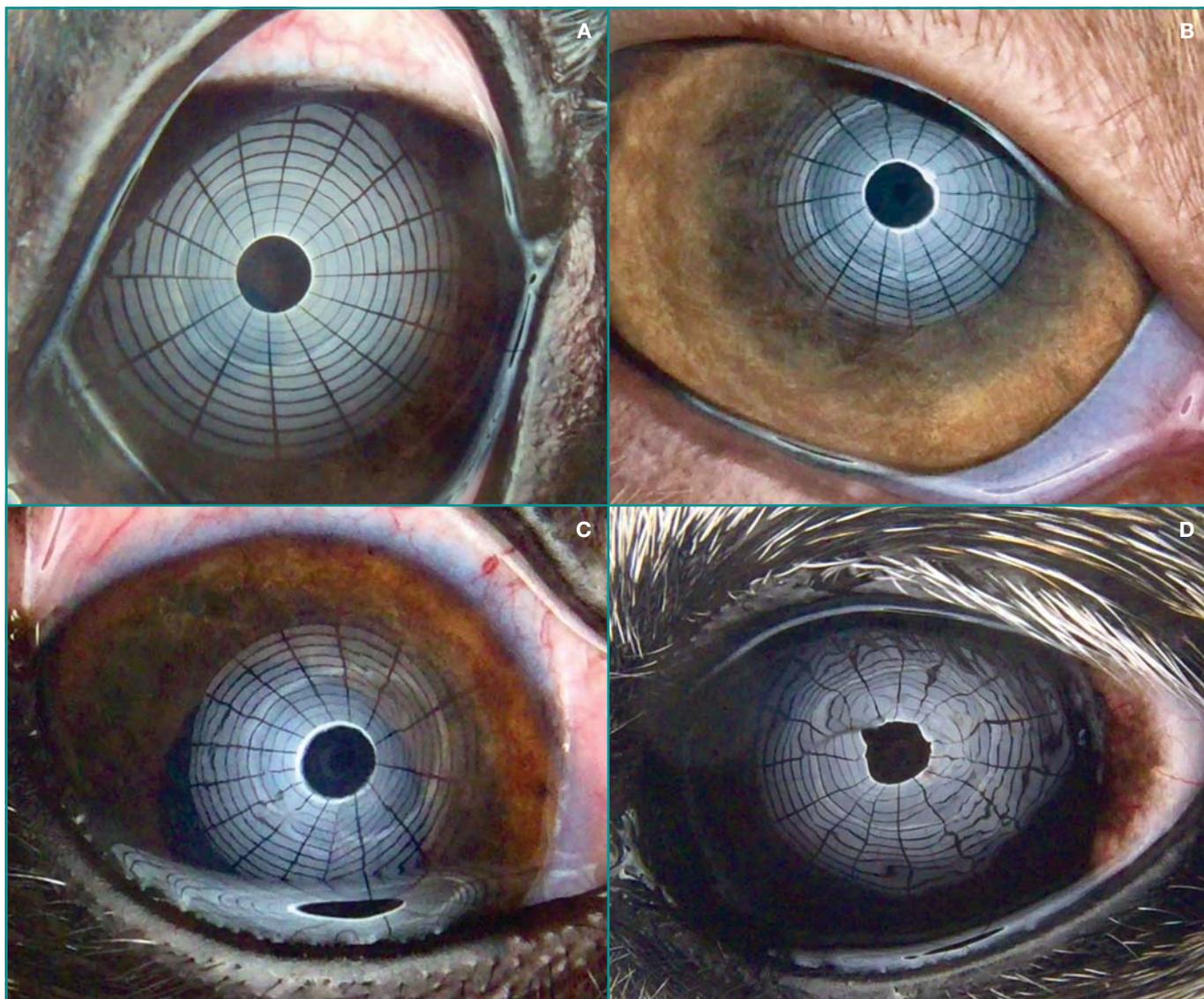
**Per la cura di ipolacrimie e dislacrimie la terapia mirata è finalizzata a interrompere la sequenza di eventi innescati in fase acuta dalla risposta immunitaria innata, in fase cronica dalla risposta adattativa.**

La terapia sintomatica è palliativa, i sostituti lacrimali servono esclusivamente a mantenere condizioni di benessere, possono in parte attenuare i danni strutturali della OS ma non curano la malattia che continua il suo corso. Prove cliniche effettuate sull'uomo hanno dimostrato che, somministrando solo lacrime artificiali, le alterazioni della OS evolvono come se non si applicasse alcuna terapia<sup>44</sup>.

Nella maggior parte dei casi i quadri clinici di DED richiedono più somministrazioni giornaliere di farmaci con consistente impegno di tempo ed economico da parte dei proprietari per diminuire la sofferenza e i rischi per la funzione visiva dell'animale.

### TERAPIA MIRATA

Per controllare il processo infiammatorio a livello di superficie oculare si devono utilizzare farmaci che agiscono sul sistema immunitario. Nel cane e nel gatto si prescrivono preparati in commercio per uso veterinario a base di corticosteroidi o ciclosporina A (CsA 0,2%<sup>45</sup>) o si usano formulazioni con CsA a maggiore concentrazione (1%-2,5%) o Tacrolimus (TCL 0,02%-0,03%) pre-



**Figura 12 - A-B-C-D)** Il NIBUT richiede l'attenta osservazione della griglia delimitata da linee e cerchi concentrici proiettata con il lacrimoscopio sulla superficie del film lipidico. Il valore è riferito ai secondi trascorsi prima della comparsa di deformazioni. In **A** la griglia è sostanzialmente regolare. In **B** si osservano iniziali alterazioni nel quadrante delle ore 3-4. In **C**, oltre alle deformazioni, si evidenziano vere interruzioni nel quadrante verso le ore 8. In **D** le alterazioni del film lacrimale indotte da condizioni di ipolacrimia lo rendono instabile, con aree di interruzione permanenti.



**Video 3**

**Dislacrimia di lieve entità. Proiezione sul film lipidico della griglia di definizione del NIBUT. Aspetto regolare con perdita di continuità di linee e cerchi in alcuni settori del quadrante infero-temporale subito compensati dal sollevamento della terza palpebra che ridistribuisce il TF.**  
<http://cms.scivac.it/it/v/14450/3>

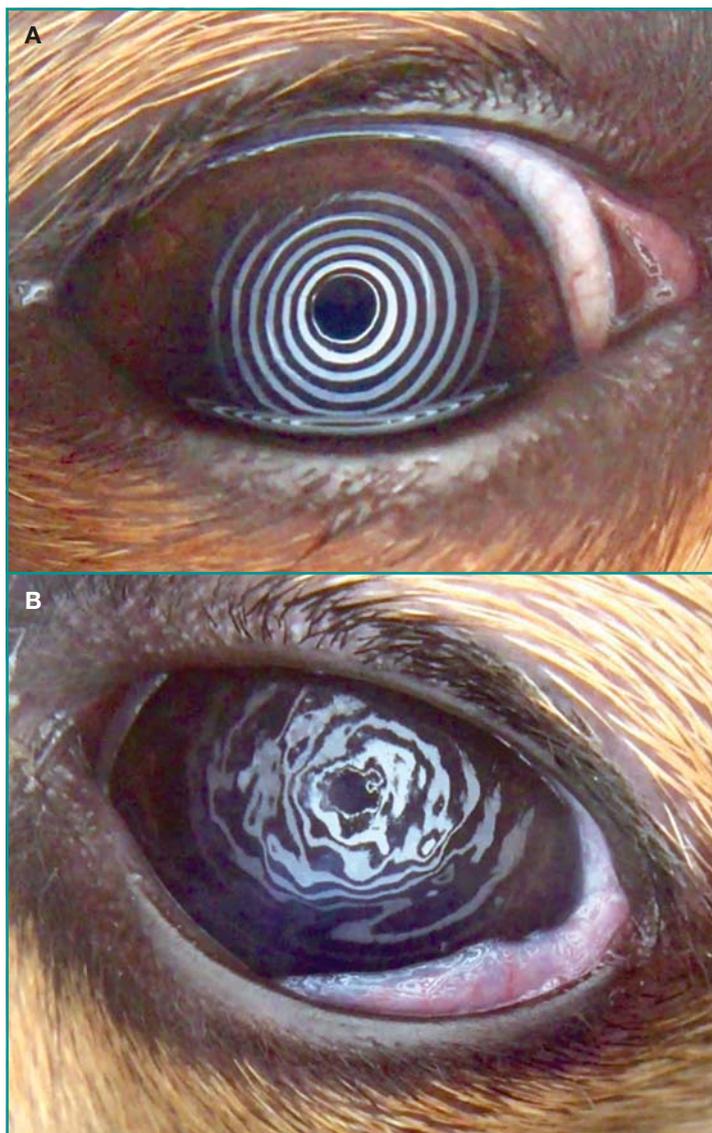


**Video 4**

**Ipolacrimia. Proiezione della griglia del NIBUT sul film lipidico. Si osservano deformazione e discontinuità del TF.**  
<http://cms.scivac.it/it/v/14450/4>

parate nel rispetto di tutte le procedure di sterilità e confezionamento necessarie<sup>24</sup>. Una più ampia scelta di colliri o pomate per uso oftalmico è disponibile per l'uomo e può essere utilizzata anche sugli animali<sup>5,6</sup>.

Negli Stati Uniti è disponibile il Lifitegrast, un altro principio attivo in commercio per uso umano. Sono in corso procedure per introdurlo anche in Europa<sup>5,6</sup>. Le tetracicline hanno effetto antinfiammatorio che



**Figura 13 - A-B)** Il disco di Placido inserito nel lacrimoscopio proietta sulla superficie corneale un insieme di cerchi concentrici di adeguato spessore per evidenziare eventuali deformazioni della cornea o del film lacrimale. In **A** la disposizione è sostanzialmente regolare. In **B** il film lacrimale è alterato per ipolacrimia e dislacrimia evaporativa.



**Figura 14** - Osservazione delle ghiandole di Meibomio sulla superficie interna delle palpebre mediante meibografia con infrarossi. Si osserva la regolare disposizione delle colonne ghiandolari.



Video 5

**Dislacrimia di lieve entità. Proiezione sul film lipidico dei cerchi concentrici del disco di Placido. Aspetto prevalentemente regolare con piccole aree di deformazione nei movimenti dovute ad aggregati di mucine.**

<http://cms.scivac.it/it/v/14450/5>



Video 6

**Ipolacrimia con alterazioni corneali secondarie. L'aspetto irregolare dei cerchi del disco di Placido evidenzia le alterazioni del TF e della cornea.**

<http://cms.scivac.it/it/v/14450/6>

**Per la terapia mirata si utilizzano corticosteroidi, CsA e Tacrolimus. Per la MGD si deve curare l'igiene palpebrale e somministrare doxiciclina.**

merita un discorso a parte e trovano specifiche indicazioni in alcune condizioni patologiche che sono alla base di casi di occhio secco<sup>5,6,41</sup>.

I FANS non interferiscono con i meccanismi immunomediati che condizionano l'evoluzione dei casi di DED e sono prevalentemente usati come terapia sintomatica per dare sollievo ai pazienti. Alcuni, come il diclofenac, sopprimono l'apoptosi indotta dall'iperosmolarità<sup>6</sup>. L'uso ripetuto dei FANS può diminuire la sensibilità corneale e, nell'uomo, sono stati anche descritti casi di colliquazione del tessuto corneale<sup>6</sup>. Uno studio sull'uso comparativo di corticosteroidi e FANS su 32 pazienti umani sofferenti per occhio secco ha messo in evidenza un miglioramento di sintomi e segni clinici solo nei soggetti trattati con colliri contenenti corticosteroidi<sup>45</sup>.

**Meccanismi di azione**

I corticosteroidi si legano a specifici recettori nel citoplasma di cellule epiteliali di cornea e congiuntiva e interferiscono sul ciclo della cicloossigenasi e lipoossigenasi<sup>46</sup>. Stabilizzano la membrana lisosomiale bloccando la degradazione di neutrofili, mastociti e basofili, prevenendo la liberazione di sostanze infiammatorie come proteasi, istamina e bradichinina<sup>47</sup>.

Tra i corticosteroidi il metilprednisolone mantiene la funzione di barriera delle giunzioni strette intercellulari e diminuisce la desquamazione delle cellule epiteliali superficiali. Inoltre, in caso di occhio secco, previene l'aumento di produzione di metalloproteasi MMP-9 e l'attività di gelatinasi sull'epitelio corneale<sup>48,49</sup>.

CsA e TCL hanno attività immunosoppressiva inibendo specifici segnali che attivano i linfociti T e ne determinano la proliferazione<sup>47</sup>. Hanno quindi una specifica indicazione per interrompere la progressione degli eventi indotti dal processo infiammatorio in presenza di DED. In molti casi la somministrazione di CsA e TCL determina l'aumento di produzione di liquido lacrimale. Questo effetto può in parte essere dovuto alle migliorate condizioni funzionali delle ghiandole, in parte ad altra azione non ancora ben definita<sup>43</sup>.

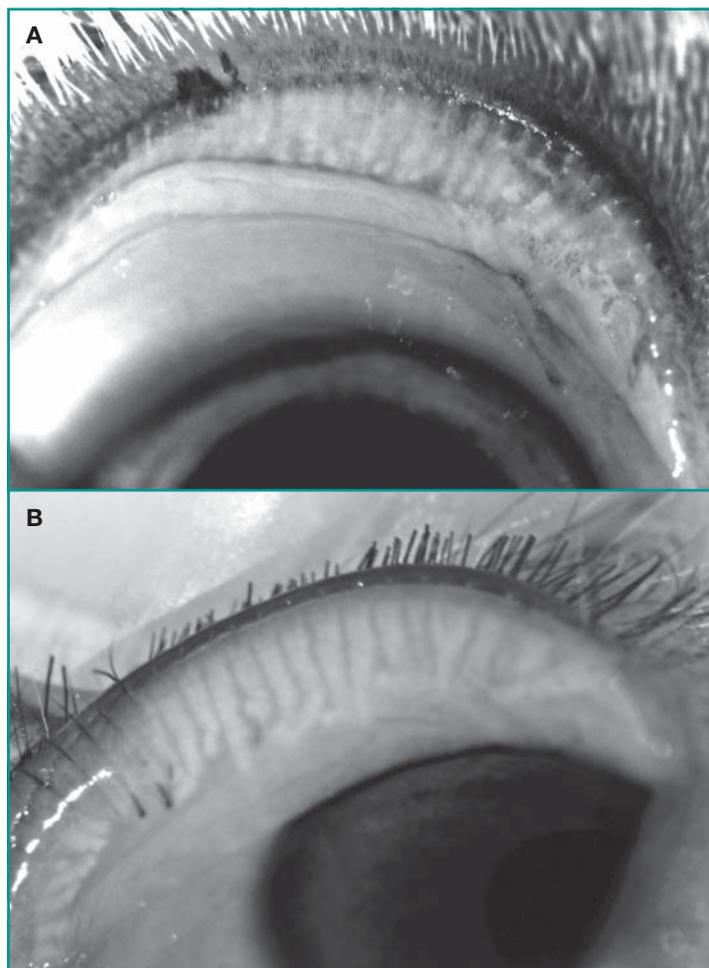
Lifitegrast è un antagonista dell'antigene LFA-1, proteina presente sulla superficie dei linfociti T, finalizzata a legarsi alla molecola ICAM-1 che viene espressa sulla membrana cellulare per l'adesione intercellulare. Il suo meccanismo d'azione blocca l'attivazione dei linfociti T e la liberazione di citochine infiammatorie<sup>5,6,50</sup>.

È quindi particolarmente indicato per interrompere la sequenza di eventi negativi che si verificano in corso di occhio secco<sup>51,52</sup>.

Le tetracicline hanno attività batteriostatica<sup>53</sup>. Si ritiene che parte del loro effetto benefico nella cura dei casi di DED dipenda dalla diminuita produzione di sostanze di degradazione dei lipidi delle ghiandole di Meibomio conseguente alla minore presenza di flora batterica che produce esoenzimi lipolitici e all'inibizione della produzione di lipasi<sup>5,6</sup>. Ma le tetracicline hanno anche una specifica attività antinfiammatoria che le rende indicate nella terapia di processi flogistici cronici per azione diretta su collagenasi, fosfolipasi A2 e diverse metalloproteasi. Diminuiscono la produzione di interleuchina Il-1 e del fattore di necrosi tumorale TNF-alfa a livello dell'epitelio corneale<sup>5,6</sup>. A concentrazione elevata inibiscono le citochine e chemochine prodotte per stimolazione di esotossine di stafilococchi<sup>5,6</sup>. Inoltre possono avere un effetto anti angiogenico importante per il mantenimento funzionale di una struttura trasparente non vascolarizzata come la cornea<sup>5,6</sup>.

### TERAPIA MIRATA PER LA DISFUNZIONE DELLE GHIANDOLE DI MEIBOMIO

Nei cani e nei gatti molti casi di dislacrimia sono la conseguenza di disfunzioni delle ghiandole di Meibomio (MGD: Meibomian Gland Dysfunction) con alterazione della componente lipidica del film lacrimale. Oltre ai farmaci utilizzati per la condizione di dislacrimia, può essere necessario impostare una terapia mirata per la MGD<sup>23</sup>.



**Figura 15 - A)** Le ghiandole di Meibomio hanno un decorso irregolare, in più settori si osservano addensamenti o mancanza di struttura ghiandolare indicative di MGD.

**B)** Nel settore laterale, all'interno dei dotti ghiandolari, si osservano distichie che fuoriescono lungo il bordo palpebrale. Le ghiandole di Meibomio hanno la stessa derivazione embriologica dei bulbi piliferi. Al loro interno il tessuto si differenzia per la produzione del secreto lipidico (mebo). La persistenza di tessuto non differenziato comporta il rischio di formazione di distichie.

Si deve curare l'igiene palpebrale eliminando croste e pelo, effettuando lavaggi quotidiani e impacchi caldo umidi almeno due volte al giorno per fluidificare il mebo alterato che ha un punto di fusione superiore alla temperatura corporea<sup>23</sup>.

Contemporaneamente si devono fare massaggi per favorire la spremitura delle ghiandole, applicare localmente una pomata antibiotica e somministrare doxiciclina per via orale alla dose di 10 mg/kg per un periodo di 3-4 settimane<sup>23,41</sup>.

Se è presente blefarite si somministrano antibiotici battericidi ad ampio spettro oltre a corticosteroidi locali e sistemici<sup>23</sup>.

### TERAPIA SINTOMATICA

Le lacrime hanno un comportamento non *newtoniano* in quanto la loro viscosità e l'attrito diminuiscono con l'au-

mento della velocità del movimento di ammiccamento per mantenere il massimo confort senza percezione del contatto con le palpebre<sup>54</sup>.

I cosiddetti sostituti o integratori lacrimali o lacrime artificiali dovrebbero avere caratteristiche analoghe. Nella loro scelta si devono considerare la composizione e le caratteristiche della viscosità delle sostanze con cui sono formulati che corrisponde al loro attrito interno, influenzato dalla loro concentrazione e dal peso molecolare.

Si deve inoltre definire se quelle naturali da correggere sono troppo dense, troppo fluide o solo quantitativamente scarse. Se occorrono più somministrazioni al giorno non devono contenere conservanti potenzialmente tossici

come il benzalconio cloruro (BAK) che può alterare le cellule epiteliali<sup>5,54</sup>.

Per integrare il gel di mucine lacrimale, prolungare la presenza del prodotto sulla superficie dell'occhio e abbassare la tensione superficiale, si utilizzano sostanze mucomimetiche, in prevalenza esteri della cellulosa, mucopolisaccaridi o polimeri sintetici<sup>54</sup>.

In base al quadro clinico ed agli esami effettuati possono essere indicati integratori con caratteristiche diverse<sup>54</sup> (Tabelle 7 - 8):

1. senza componente mucomimetica, con frequente somministrazione per diluire il liquido lacrimale nelle dislacrimie con elevata osmolarità e per allontanare il muco
2. a bassa concentrazione di mucomimetici, con viscosità limitata, indicati nella maggior parte delle ipolacrimie di bassa-media gravità e nelle dislacrimie con alterazione dello strato lipidico
3. a medio-alta concentrazione di mucomimetici, indicati nelle dislacrimie con grave carenza di mucina e con-

**Per la terapia sintomatica si utilizzano sostituti lacrimali con minore o maggiore concentrazione di mucomimetici da scegliere in base al quadro clinico.**

**Tabella 7 - Scelta dell'integratore lacrimale**

Sostanza mucomimetica	Viscosità	Indicazioni	Note
* Acido ialuronico < 0,2%	Bassa	Dislacrimie per carenza mucine. Lievi-medie ipolacrimie. Complemento per dislacrimie per carenza lipidi	Lubrifica, idrata, >BUT. Pochi residui. Favorisce riparazione epiteliale
* Acido ialuronico > 0,2%	Elevata	Dislacrimie per carenza ++ mucine. Alla sera per dislacrimie- ipolacrimie gravi	>BUT, protegge gli epiteli, indicato per erosioni-ulcere
* Galattosilglucano 0,2%	Bassa	Dislacrimie per carenza mucine. Lievi-medie ipolacrimie. Complemento per dislacrimie per carenza lipidi	Forma ramificata che integra le funzioni del glicocalice e > la stabilità del film lacrimale
* Galattosilglucano > 0,5%	Elevata	Dislacrimie carenza di mucine+++	Forma ramificata che integra le funzioni del glicocalice e > la stabilità del film lacrimale
* Trealosio 3%	Elevata	Gravi dislacrimie / ipolacrimie	Stabilizza membrane cellulari. Proprietà antiossidanti
** Hypromellose < 0,4%	Bassa	Dislacrimie / ipolacrimie +	> Viscosità > BUT
** Hypromellose > 0,4%	Elevata	Ipolacrimie ++	< tensione superficiale > BUT
** Hydroxyethylcellulose < 0,4%	Bassa	Dislacrimie / ipolacrimie +	> Viscosità > BUT
** Hydroxyethylcellulose > 0,4%	Elevata	Ipolacrimie ++	< tensione superficiale > BUT
** Carboxymethylcellulose < 0,4%	Bassa	Dislacrimie / ipolacrimie +	> Viscosità > BUT
** Carboxymethylcellulose > 0,4%	Elevata	Ipolacrimie ++	< tensione superficiale > BUT
*** Idrossipropil Guar	Elevata	Dislacrimie	< tensione superficiale > BUT
**** Polivinilpirrolidone 2%	Bassa	Dislacrimie/ipolacrimie +	Idrata +, lubrifica, indicato per casi con erosioni-ulcere
**** Polivinilpirrolidone 5%	Elevata	Ipolacrimie ++	< tensione superficiale > BUT
**** Alcool polivinilico 1,4%	Bassa	Dislacrimie/ipolacrimie +	Idrata ++, lubrifica, >BUT
**** Alcool polivinilico 3%	Elevata	Ipolacrimie ++	< tensione superficiale > BUT

\* Polisaccaride - \*\* Estere della cellulosa - \*\*\* Polimero naturale - \*\*\*\* Polimero sintetico

**Tabella 8 - Suddivisione dei mucomimetici in rapporto alla viscosità<sup>54</sup>**
**1. Bassa viscosità a bassa concentrazione di sostanze mucomimetiche**

Lacrime artificiali con bassa viscosità favoriscono una buona permanenza sulla superficie oculare, hanno discreto potere lubrificante, stabilizzano il film lacrimale e lasciano pochi residui secchi sul bordo palpebrale. Indicate per dislacrimie con carenza di mucina e ipolacrimie di lieve-media intensità. Utili come complemento anche nelle dislacrimie con carenza della componente lipidica

**Polisaccaridi**

- Acido ialuronico a concentrazione inferiore allo 0,2%. Migliora BUT, protegge gli epitelii garantendo una migliore idratazione e lubrificazione. Favorisce la riparazione epiteliale
- Galattoxiloglucano 0,2%. Forma arboriforme, integra funzioni del glicocalice, stabilizza TF

**Mucillagini** (esteri) della cellulosa a bassa concentrazione (inferiore a 0,4%)

- Methylcellulose, Hypromellose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose. Aumentano la viscosità delle lacrime, migliorano il BUT, abbassano la tensione superficiale

**Polimeri** naturali o sintetici a bassa concentrazione

- Idrossipropil Guar. Protegge gli epitelii e ne favorisce la riparazione
- Polivinilpirrolidone 2%. Lubrifica, aumenta bagnabilità, migliora il BUT
- Alcool polivinilico 1,4%. Lubrifica e migliora il BUT

**2. Elevata viscosità per alta concentrazione di sostanze mucomimetiche**

L'elevata viscosità garantisce la stabilità del film lacrimale artificialmente ricostituito.

Indicata nelle dislacrimie da carenza di mucina conseguenti a danni degli epitelii di superficie con perdita di cellule calciformi mucipare. Utile anche per la somministrazione serale di lacrime artificiali nelle dislacrimie e ipolacrimie più gravi

**Polisaccaridi**

- Acido ialuronico a concentrazione superiore allo 0,2%. Migliora BUT, protegge gli epitelii, indicato per dislacrimie con carenza di mucina e ipolacrimia
- Galattoxiloglucano 0,5-1%
- Trealosio 3%. Stabilizza le membrane cellulari e ha proprietà antiossidanti

**Mucillagini** (esteri) della cellulosa a elevata concentrazione (0,4-1%). Methylcellulose. Massima efficienza in concentrazione 1,5%

- Hypromellose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose. Aumentano la viscosità delle lacrime, migliorano il BUT, abbassano la tensione superficiale

**Polimeri** sintetici a elevata concentrazione per dislacrimie e ipolacrimie più gravi

- Polivinilpirrolidone 5%. Lubrifica, aumenta bagnabilità, migliora il BUT
- Alcool polivinilico 3%. Lubrifica e migliora il BUT

**Nelle ipolacrimie occorrono frequenti somministrazioni di lacrime artificiali con sostanze protettive per gli epitelii e viscosità da definire in base alla gravità del quadro clinico.**

sistenti alterazioni degli epitelii di congiuntiva e cornea. Data l'elevata densità e viscosità sui bordi palpebrali possono accumularsi residui secchi e irritanti che richiedono una frequente detersione da parte dei proprietari

4. gel oftalmici. La sostanza mucomimetica è costituita da macromolecole dette carbomeri quali acido poliacrilico o Carbopol con polialcoli come sorbitolo o mannitolo. A contatto con i sali minerali delle lacrime naturali tendono a liquefarsi riducendo molto la loro viscosità. Hanno le stesse indicazioni degli integratori ad elevata viscosità. Lasciano una maggiore quantità di residui sui bordi palpebrali con formazione di croste che, aderendo al pelo, possono favorire l'insorgenza di blefariti e comportano una maggiore necessità di manutenzione da parte dei proprietari<sup>24</sup>.

Altre componenti possono caratterizzare i singoli preparati per uso veterinario e umano. Aminoacidi, dexpantenolo, retinolo palmitato, acidi grassi, vitamina E, liposomi con fosfolipidi, estratti naturali, eufrasia, propoli, aloe vera e camomilla, sono presenti in molti colliri, pomate e spray palpebrali in commercio per uso umano per la cura di ipolacrimie e dislacrimie<sup>5,6,24,54</sup>.

Un discorso a parte meritano i cosiddetti lacrimostimolanti, in particolare la pilocarpina al 2%, agente colinergico che ha una specifica indicazione per la cura dei casi di KCS neurogena. Per evitare gli effetti locali del farmaco, si preferisce somministrarla per os alla dose di 1 goccia due volte al giorno nel cibo ogni 10 kg di peso vivo nel cane. Ogni 2-3 giorni si aggiunge una goccia fino ad aumento della lacrimazione. Se compaiono segni clinici di tossicità come inappetenza, vomito, diarrea, bradicardia, la si sospende per 2-3 giorni prima di riutilizzare la dose massima tollerata<sup>24,37,38</sup>. In alternativa, soprattutto in soggetti di piccola taglia, si può stimolare la ghiandola lacrimale in base al principio dell'ipersensibilità da denervazione, somministrando localmente pilocarpina 2% diluita in proporzione di 1 a 9 con lacrimale artificiali<sup>24</sup>.

## PROTOCOLLI TERAPEUTICI

### Ipolacrimie

È sempre indicata la terapia topica con farmaci che interferiscono con i meccanismi di reazione del sistema immunitario<sup>55</sup> come CsA e TCL<sup>5,6,24,37,38,43,54</sup>. Se non compaiono reazioni indesiderate, si somministrano mattina e sera per periodi prolungati, mesi o anni. Oltre a bloccare la cascata infiammatoria e limitare la formazione di vasi sanguigni, possono attenuare anche la pigmentazione corneale. La loro somministrazione dovrebbe continuare a prescindere dall'aumento della produzione di liquido lacrimale che non sempre si verifica<sup>24,43</sup>.

Se non si osserva la presenza di erosioni o ulcere corneali, i cortisonici sono estremamente utili per contenere la reazione locale. Si utilizzano desametasone 0,1% o prednisolone acetato 1% da somministrare 3-4 volte al giorno per 6-8 settimane<sup>56</sup>.

Nei soggetti con maggiore rischio di complicazioni per l'inadeguata protezione dell'occhio conseguente alle caratteristiche anatomiche, per attenuare la sintomatologia si possono utilizzare colliri contenenti FANS<sup>6,24</sup>.

La mancanza di importanti fattori protettivi presenti nelle lacrime favorisce la contaminazione locale con patogeni e richiede l'uso periodico di colliri antibiotici.

La scelta degli integratori lacrimali dipende dall'intensità del quadro clinico. In linea di principio per mantenere il liquido a contatto con la cornea si scelgono prodotti con una certa viscosità ma non vanno sottovalutate le conseguenze dell'accumulo di residui sui bordi palpebrali con formazione di croste adese al pelo. Nella maggior parte dei casi si ottiene un buon compromesso con colliri mucomimetici, con viscosità limitata, contenenti polisaccaridi come l'acido ialuronico in concentrazione inferiore allo 0,2%, esteri della cellulosa o metilcellulosa in concentrazione inferiore allo 0,4% polivinilpirrolidone al 2% o altri polimeri sintetici a bassa concentrazione<sup>54</sup> (Tabella 7).

La somministrazione può essere ripetuta più volte nella giornata anche basandosi sui segni clinici, in particolare sull'eventuale presenza di blefarospasmo o altre manifestazioni di disagio.

**Nelle dislacrimie evaporative, per scegliere la terapia più indicata, occorre definire quale componente del film lacrimale è alterata.**

### Dislacrimie evaporative

Per contrastare gli effetti dell'iperosmolarità che si verifica quando aumenta l'evaporazione lacrimale e diluire soluti, cataboliti e citochine, si instillano più volte al giorno lacrime artificiali ipotoniche, con quantità medio bassa di mucomimetici<sup>54</sup>.

La terapia viene poi integrata in base ai risultati degli esami diagnostici che consentono di definire le caratteristiche della dislacrimia.

### Dislacrimie evaporative per carenza di mucine

Congiuntiviti di diversa origine possono determinare la perdita di cellule calciformi mucipare. La mancanza di mucine rende la superficie oculare idrofoba per cui si formano aree secche che determinano aumento di produzione lacrimale con epifora<sup>54</sup>.

La terapia è finalizzata al controllo del processo infiammatorio oltre che alla protezione della superficie oculare. In assenza di erosioni o ulcere corneali si somministrano corticosteroidi per un paio di settimane, in seguito immunomodulatori come CsA o TCL<sup>24,37,38,55,56</sup>. I sostituti lacrimali devono avere elevate concentrazioni di sostanze mucomimetiche simili alle mucine naturali, come lo xyloglucano, polisaccaride estratto da semi di tamarindo, da alternare nella giornata a colliri con altri mucomimetici<sup>54</sup>. La terapia prosegue per settimane, mesi o anni in rapporto al quadro clinico. In presenza di alterazioni della congiuntiva con consistente perdita di cellule calciformi mucipare la superficie oculare deve essere costantemente protetta stabilizzando il film lacrimale per evitare gli effetti dell'evaporazione.

### Dislacrimie evaporative per alterazioni dello strato lipidico

A prescindere dalla causa, le disfunzioni delle ghiandole di Meibomio alterano in modo più o meno consistente la componente lipidica del film lacrimale<sup>23,41</sup>.

È indispensabile migliorare il biofilm del bordo palpebrale con adeguate misure d'igiene e favorire la spremitura delle ghiandole di Meibomio con massaggi palpebrali dopo applicazione di compresse caldo umide che rendono più fluido il mebo<sup>5,6,23,41</sup>. Sul bordo palpebrale si applicano piccole quantità di pomate con associazioni antibiotiche-cortisoniche ad uso oftalmico o solo antibiotiche se si evidenziano controindicazioni nell'uso di corticosteroidi. Per la terapia sistemica della MGD si somministra per via orale doxiciclina alla dose di 10 mg/kg per almeno 3-4 settimane e, se necessario, desametasone 1 mg/kg in dose calante. È raccomandata la somministrazione di integratori con Omega 3<sup>5,6,23</sup>.

La terapia topica sintomatica è a base di sostituti lacrimali contenenti vaselina, lanolina, paraffina, oli minerali o spray ai liposomi con fosfolipidi<sup>5,6,23</sup>.

### Dislacrimie evaporative per alterazioni degli epiteli di cornea e congiuntiva

Nel cane e nel gatto sono frequenti i casi di ulcera corneale e cheratiti di origine diversa che esitano in alterazioni epiteliali con metaplasia cellulare più o meno reversibile o formazione di tessuto cicatriziale e pigmentazione.

Nei settori coinvolti il film lacrimale è instabile ed evapora creando condizioni di secchezza focale anche in presenza di intensa lacrimazione<sup>22,24</sup>. Si devono somministrare più volte al giorno sostituti lacrimali contenenti agenti mucomimetici con elevato effetto protettivo come acido ialuronico, idrossipropil-guar, trealosio o dextran. La mancata protezione comporta peggiora-

mento del quadro clinico con progressiva opacizzazione corneale.

### RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano le Dottoresse Elena Barbasso e Daniela Terlizzi per l'aiuto nell'individuazione dei casi clinici e nell'esecuzione degli esami.

### PUNTI CHIAVE

- La superficie oculare è protetta dall'unità integrata funzionale lacrimale, costituita dalle ghiandole che producono componenti delle lacrime e da fibre nervose sensitive che trasmettono stimoli al sistema nervoso centrale per attivare l'unità funzionale lacrimale e gli annessi oculari.
- Le indagini per la diagnosi delle malattie della superficie oculare servono a definire la composizione qualitativa e quantitativa del film lacrimale, lo stato degli epitelii di cornea e congiuntiva, l'osmolarità del film lacrimale e le condizioni delle ghiandole di Meibomio.
- I meccanismi patogenetici della sindrome dell'occhio secco non consentono alla sola terapia sintomatica con sostituti lacrimali di condizionare l'evoluzione del quadro clinico anche se la sintomatologia può sembrare sotto controllo. Occorre interrompere i meccanismi immunomediati.

## Diagnostic and therapeutic approach to diseases of lacrimal functional unit and ocular surface in dogs and cats

### Summary

*After an introduction about epidemiology of disease affecting the ocular surface/lacrimal functional unit and notes on anatomy and pathophysiology, the clinical aspects of hypolacrimia and evaporative dry eye are considered.*

*Recommended exams, basic and advanced diagnostic techniques are discussed.*

*An overview on the most important therapeutic agents, their use and main protocols are analyzed.*

### BIBLIOGRAFIA

1. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. The CLAO Journal 21, 221-232, 1995.
2. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. Archives of Ophthalmology 118, 1264-1268, 2000.
3. Smith JA, Albeits J, Begley C *et al.* The epidemiology of Dry Eye Disease: Report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. Ocular Surface 2007, 5:93-106, 2007.
4. Stapleton F, Alves M, Bunya VY *et al.* TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocular Surface, 15, 324-365, 2017.
5. Pflugfelder SC *et al.* Management and therapy of dry eye disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. Ocular Surface 2007, 5:163-178, 2007.
6. Jones L, Downie LE, Korb D *et al.* TFOS DEWS II Management and Therapy Report. Ocular Surface, 15, 575-628, 2017.
7. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. Experimental Eye Research, 78, 399-407, 2004.
8. Barabino S, Chen W, Dana MR. Tear film and ocular surface tests in animal models of dry eye: uses and limitations. Experimental Eye Research 79, 613-621, 2004.
9. Lin Z, Zhou Y, Wang Y, Zhou T *et al.* Serine protease inhibitor A3K suppressed the formation of ocular surface squamous metaplasia in a mouse model of experimental dry eye. Investigative Ophthalmology & Visual Science. Aug 7; 55:5813-20, 2014.
10. Keating GM. Diquafosol ophthalmic solution 3 %: a review of its use in dry eye. Drugs, May; 75:911-22, 2015.
11. Kashima T, Itakura H, Akiyama H *et al.* Rebamipide ophthalmic suspension for the treatment of dry eye syndrome: a critical appraisal. Clinical Ophthalmology 8:1003-1010, 2014.
12. Liew SH, Nichols KK, Klamerus KJ *et al.* Tofacitinib (CP-690,550), a Janus kinase inhibitor for dry eye disease: results from a phase 1/2 trial. Ophthalmology, Jul; 119:1328-35, 2012.
13. Giuliano EA, Moore CP, Phillips TE. Morphological evidence of M cells in healthy canine conjunctiva-associated lymphoid tissue. Graefes Archives of Clinical Experimental Ophthalmology 240:220-226, 2002.
14. Davidson HJ, Kuonen VJ. The tear film and ocular mucins. Veterinary ophthalmology, 7, 71-77, 2004.

15. Cain C, Phillips TE. Developmental changes in conjunctiva-associated lymphoid tissue in the rabbit. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* Feb. 49, 644-649, 2008.
16. Sebbag L *et al.* Goblet cell density and distribution in cats with clinically and histologically normal conjunctiva. *Veterinary Ophthalmology* 2016, 19, 38-43.
17. Blocker T, van der Woerd A. A comparison of corneal sensitivity between brachycephalic and Domestic Short-haired cats. *Veterinary Ophthalmology*, 4, 127-130, 2001.
18. Kafarnik C *et al.* Corneal innervations in mesocephalic and brachycephalic dogs and cats: assessment using in vivo confocal microscopy. *Veterinary Ophthalmology*, 11, 363-367, 2008.
19. Hartley C, Williams DL, Adams VJ: Effect of age, gender, weight, and time of day on tear production in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 9:53-57, 2006.
20. Westermeyer HD, Ward DA, Abrams K: Breed predisposition to congenital alacrima in dogs. *Veterinary Ophthalmology* 12:1-5, 2009.
21. Lemp MA, Baudouin C, Baum J *et al.* The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocular Surface*, 5, 75-92, 2007.
22. Peruccio C, Barbasso E, Terlizzi D. Patologie della superficie oculare. Basi anatomiche, visita strumentale, indagini diagnostiche. *Summa animali da compagnia*, 34, 7-18, 2017.
23. Peruccio C, Barbasso E, Terlizzi D. Patologie della superficie oculare. Malattie di annessi oculari e congiuntiva. *Summa animali da compagnia*, 34, 7-18, 2017.
24. Peruccio C, Barbasso E, Terlizzi D. Patologie del film lacrimale e della superficie oculare. *Summa animali da compagnia*, 34, 7-18, 2017.
25. Knop E *et al.* The International workshop of Meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology and pathophysiology of the Meibomian gland. *IOVS* 2011, 52, 4, 1938-1978.
26. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P *et al.* TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormone Report. *Ocular Surface*, 15, 284-333, 2017.
27. Bolzan AA *et al.* Eye blink rate, tear production and corneal sensitivity in Australian Shepherd dogs. *ECVO proceedings Helsinki*, 2015, 112.
28. Govindarajana B, Gipsona IK. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface. *Experimental Eye Research*, 90, 655-663, 2010.
29. Moore CP, Wilsman NJ, Nordheim EV *et al.* Density and Distribution of Canine Conjunctival Goblet Cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 28, 1925-1932, 1987.
30. Hodges RH, Dartt DA. Tear film mucins: front line defender of the ocular surface; comparison with airway and gastrointestinal tract mucins. *Experimental Eye Research*, 117, 62-78, 2013.
31. Grahn BH, Sisler S, Storey E. Qualitative tear film and conjunctival goblet cell assessment of cats with corneal sequestra. *Veterinary Ophthalmology* 3, 167-170, 2005.
32. Hodges RR, Dartt DA. Tear Film Mucins: Front Line Defenders of the Ocular Surface; Comparison with Airway and Gastrointestinal Tract Mucins. *Experimental Eye Research*, 117, 62-78, 2013.
33. Sebbag L, Reilly CM, Eid R, Maggs D. Goblet cell density and distribution in cats with clinically and histologically normal conjunctiva. *Veterinary Ophthalmology*, 19, supplement, 1, 38-43, 2016.
34. Willcox MD, Argueso P, Georgiev GA *et al.* TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocular Surface*, 15, 366-403, 2017.
35. Lozato PA *et al.* The lipid layer of the lacrimal tear film: physiology and pathology. *Journal Français D'Ophthalmologie*, 24, 643-658, 2001.
36. Samuelson DA. *Ophthalmic anatomy in Veterinary Ophthalmology*. 2013. Edited by KN Gelatt, BC Gilger, TJ Kern, fifth edition, ch. 2, vol. 1, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA.
37. Miller PE. *Lacrimal System in Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 2013 Editors DJ Maggs, PE Miller, R Ofri. Elsevier St Louis.
38. Giuliano, 2001 EA. Diseases and surgery of the canine lacrimal secretory system. In: *Veterinary Ophthalmology*. 2013. Edited by KN Gelatt, BC Gilger, TJ Kern, fifth edition, ch. 16, vol. 2, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA.
39. Moore CP, Frappier BL, Linton LL. Distribution and course of ducts of the canine third eyelid gland: effects of two surgical replacement techniques. *Veterinary & Comparative Ophthalmology* 6, 258-264, 1996.
40. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK *et al.* TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocular Surface*, 15, 276-283, 2017.
41. Geerling G *et al.* The International workshop on Meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of MGD. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52, 2050-2064, 2011.
42. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK *et al.* TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocular Surface* 15, 438-510, 2017.
43. Kaswan RL, Salisbury MA. A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. Treatment with ophthalmic cyclosporine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 20:583-613, 1990.
44. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA phase 3 study group. *Ophthalmology* 107, 631-639, 2000.
45. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED *et al.* The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients. *American Journal of Ophthalmology*, 136, 593-602, 2003.
46. Regnier A. Clinical pharmacology and therapeutics. Part 1: Drug delivery and pharmacokinetics. In: *Veterinary Ophthalmology*. 2013. Edited by KN Gelatt, BC Gilger, TJ Kern, fifth edition, ch. 7, vol. 1, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA.
47. Rankin A. Clinical pharmacology and therapeutics. Part 3: Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In: *Veterinary Ophthalmology*. 2013. Edited by KN Gelatt, BC Gilger, TJ Kern, fifth edition, ch. 7, part. 1, vol. 1, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA.
48. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, *et al.* Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 47:2847-56, 2006.
49. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, *et al.* Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MapK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Experimental Eye Research* 83:526-35, 2006.
50. Murphy CJ, Bentley E, Miller PE *et al.* The pharmacologic assessment of a novel lymphocyte function-associated antigen-1 antagonist (SAR 1118) for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 16, 3174-3178, 2011.
51. Sun Y, Zhang R, Gadek TR *et al.* Corneal inflammation is inhibited by the LFA-1 antagonist, Lifitegrast (SAR 1118). *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 28, 395-402, 2013.
52. Semba CP, Gadek TR. Development of lifitegrast: a novel T-cell inhibitor for the treatment of dry eye disease. *Dovepress Review*, 10, 1083-1094, 2016.
53. Clode A. Clinical pharmacology and therapeutics. Part 2: antibacterial agents, antifungal agents and antiviral agents. In *Veterinary Ophthalmology*, edited by KN Gelatt, BC Gilger, TJ Kern, fifth edition, vol. 1, 2013, Chapter 7, 381-406. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA.
54. Calabria G, Bagnis A, Prigione G. Occhio secco e criteri di scelta delle lacrime artificiali. *Ottica Fisiopatologica*, 9, 13-27, 2004.
55. Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease (DED) is inflammation. *Eye Contact Lens*, 40, 248-256, 2014.
56. Saito A, Wakaiki S, Iwashita H *et al.* Tear deficiency syndrome in a West Highland White Terrier treated with oral prednisolone. *Proceedings Third COSDW Niseko*, 5, 22, 2015.