

## LAVORO ORIGINALE

# Analisi della superficie oculare in pazienti affetti da malattie reumatiche

## *Ocular surface analysis in patients affected with rheumatic diseases*

P. Versura<sup>1</sup>, M. Frigato<sup>2</sup>, B. Bernabini<sup>1</sup>, R. Mulè<sup>2</sup>, N. Malavolta<sup>2</sup>, E.C. Campos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento "A. Valsalva", Sezione Oftalmologia I, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna e dell'Invecchiamento, Unità Operativa Medicina Interna; Scuola di Specializzazione in Reumatologia Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

### SUMMARY

**Objective.** *The international criteria for primary Sjögren's Syndrome (SS I) diagnosis (Vitali et al. 2002) include the Schirmer test I and vital dye staining as tests for ocular surface involvement, but diagnosis can be reached also when the item for ocular signs is not satisfied. The purpose of our study was to evaluate the ocular surface in patients with Sjögren's Syndrome, non-Sjögren's autoimmune diseases and Sicca Syndrome, to understand whether the SS I diagnosis can be targeted also on other tests related to the ocular surface status.*

**Methods.** *Clinical and cytological data were collected from 122 patients: 40 patients had diagnosis of Primary Sjögren's Syndrome, 51 a non Sjögren's autoimmune disease and 31 had symptoms of dry eye. A validated questionnaire on symptoms was filled by each patient; clinical tests included: Schirmer test I, Jones test, Ferning test, Break Up Time, corneal aesthesiometry, tear clearance test, vital dye staining of the ocular surface, scraping and impression conjunctival cytology. Data were statistically evaluated by using SPSS software and Mann-Whitney analysis on unpaired data.*

**Results.** *Data show that the subjective symptoms score, tear production, tear turnover, corneal sensitivity and ocular surface integrity are affected in SS I patients, with a statistically significant difference when matched to the other two groups.*

**Conclusions.** *Our results suggest to enlarge the spectrum of ocular surface analysis, to support and orient a differential diagnosis among the autoimmune diseases.*

Reumatismo, 2004; 56(4):262-271

### INTRODUZIONE

Le più comuni manifestazioni oculari in corso di patologia reumatica appaiono essere scleriti ed episcleriti, uveiti e secchezza della superficie oculare. Sebbene il coinvolgimento dell'occhio sia spesso interpretato come una complicazione della malattia reumatica, i disturbi oculari potrebbero viceversa risultare una sentinella e fornire quindi le prime indicazioni per orientare una diagnosi (1).

In particolare, l'occhio secco è una condizione di

frequente osservazione, con una incidenza aumentata significativamente negli ultimi anni, purtroppo spesso sottovalutata o non diagnosticata ad una prima osservazione clinica. Infatti molti fattori come ambienti a bassa umidità, esposizione a fumo di sigaretta, polveri e altri irritanti, farmaci con effetti anticolinergici e diversi agenti eziologici (blefariti, uveiti o retiniti, blefarospasmo, ansietà, depressione, ipovitaminosi A, pemfingoide, ipertiroidismo, malattie autoimmuni, sostanze chimiche, agenti atmosferici, radiazioni, ecc.) concorrono a determinare una condizione di secchezza oculare. I sintomi lamentati sono molteplici ma quelli suggestivi di occhio secco sono: una sensazione di irritazione costante ("bruciore"), di sabbia negli occhi o di ruvidità sotto le palpebre, prurito, rossore e fotosensibilità. Con il termine "sindrome da occhio secco" si indica generalmente l'alterazione quantitativa o qualitativa delle lacrime che inumi-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Piera Versura

Dipartimento "A. Valsalva" Sezione Oftalmologia I

Università di Bologna, Policlinico S.Orsola

Via Massarenti 9, 40138 Bologna

E-mail: versura@alma.unibo.it

**Tabella I** - Caratteristiche demografiche dei pazienti analizzati.

	Maschi	Età (anni)	Femmine	Età (anni)
Sindrome di Sjögren (n = 40)	3	58,2 ± 12,4	37	62,3 ± 12,2
Patologia autoimmune non-Sjögren (n = 51)	6	53,7 ± 9,5	45	55,4 ± 11,7
A. R. (n= 23)	3	54,4 ± 3,7	20	54,3 ± 10,8
L.E.S. (n= 11)	-	-	11	56,6 ± 8,9
Connettiviti (n=12)	1	52	11	56,7 ± 11,5
Sclerodermia (n=5)	2	53,3 ± 5,3	3	53,7 ± 10,6
Sindrome Sicca (n = 31)	1	57	30	58,5 ± 12,4

discono la superficie oculare a contatto con l'esterno ma è in realtà dalla concomitanza di molti più fattori che origina una secchezza oculare, in quanto il film lacrimale pre-oculare ed i tessuti corneale e congiuntivale funzionano insieme in mutua interrelazione (2).

La superficie oculare è oggi considerata un'unità funzionale, le cui singole componenti (film lacrimale, cornea, limbus, congiuntiva, ghiandole lacrimali principali ed accessorie, ghiandole di Meibomio) agiscono insieme in risposta a fattori esterni o endogeni; la valutazione delle condizioni della superficie oculare necessita pertanto di analisi integrate atte a fornire un quadro quanto più ampio del sistema.

Per valutare l'interessamento oculare, nella pratica quotidiana il paziente reumatologico viene sottoposto ad esame oculistico obiettivo e viene generalmente misurata la sola secrezione lacrimale totale, mediante Test di Schirmer. Ma la sola misurazione del volume lacrimale non è sufficiente, è necessario valutare le caratteristiche della superficie oculare e l'integrità del film lacrimale (attraverso colorazione verde vitale di Lissamina, colorazione congiuntivale con fluoresceina, break up time).

Nel presente lavoro ci siamo proposti di applicare criteri diagnostici per la Sindrome dell'occhio secco (3) e utilizzato questionari validati per la descrizione dei sintomi soggettivi da parte del paziente (3), protocollo adottato dal 2001 anche nel nostro Laboratorio per la Fisiopatologia del Film Lacrimale, ad un gruppo di pazienti seguiti dal Servizio di Reumatologia del Policlinico S.Orsola-Malpighi, Azienda Ospedaliera di Bologna, e giunti alla nostra osservazione durante il periodo giugno 2002-dicembre 2003.

## PAZIENTI

Sono stati esaminati un totale di 122 pazienti, di cui 40 erano affetti da sindrome di Sjögren primaria (SS) diagnosticata secondo i criteri dell'American-European Consensus Group (4), 51 da patologia autoimmune non Sjögren così suddivisi: 23 pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR), 11 da Lupus Eritematosus Sistemico (LES), 5 da sclerodermia, 12 da connettivite indifferenziata. Trentuno pazienti erano affetti da Sindrome Sicca, termine con il quale si sono definiti i pazienti con sintomatologia soggettiva positiva ma in assenza di segni di connettivite. I tre gruppi erano omogenei per età. In tabella I vengono riassunti i dati demografici relativi ai pazienti esaminati.

## METODI

Al momento della visita, ogni paziente è stato invitato a rispondere ad un questionario validato (5), relativo alla sintomatologia soggettiva (Tab. II). È stata successivamente eseguita una serie di esami funzionali (Tab. III), di seguito brevemente riassunta. I valori di normalità, per ogni test, sono ampiamente codificati dalla letteratura, e sono riassunti in tabella III, unitamente alle relative voci bibliografiche.

**Schirmer test I** - Il test è un indicatore della somma delle così dette secrezioni basale e riflessa. Si esegue in ambiente poco illuminato, apponendo una cartina nel fornice inferiore al canto esterno e se ne misura l'impregnazione dopo 5 minuti. Fornisce certamente informazioni interessanti sulla capacità di secrezione lacrimale dell'occhio in esame, tuttavia deve essere condotto con procedure stan-

**Tabella II** - Questionario sintomatologico e sistema di punteggio.**OCULAR SURFACE DISEASE INDEX (OSDI) Copyright © 1995 Allergan**

Per favore, per ciascuna domanda apponga una crocetta sulla casella della risposta che meglio rappresenta la Sua condizione.

	<i>Sempre</i>	<i>Quasi sempre</i>	<i>Metà del tempo</i>	<i>Alcune volte</i>	<i>Mai</i>	
<b>Durante la scorsa settimana ha mai avvertito:</b>						
1. occhi sensibili alla luce						
2. sensazione di sabbia negli occhi						
3. dolore o irritazione negli occhi						
4. visione annebbiata						
5. visione insufficiente						
	<i>Sempre</i>	<i>Quasi sempre</i>	<i>Metà del tempo</i>	<i>Alcune volte</i>	<i>Mai</i>	<i>Non risponde</i>
<b>Durante la scorsa settimana ha avuto problemi nello svolgimento di qualcuna di queste azioni:</b>						
6. lettura						
7. guida notturna						
8. lavorando al computer						
9. guardando la TV						
	<i>Sempre</i>	<i>Quasi sempre</i>	<i>Metà del tempo</i>	<i>Alcune volte</i>	<i>Mai</i>	<i>Non risponde</i>
<b>Durante la scorsa settimana ha avvertito fastidio agli occhi in qualcuna di queste situazioni:</b>						
10. condizioni di vento						
11. frequentando luoghi molto secchi						
12. frequentando luoghi con aria condizionata						
<b>Sistema di punteggio:</b> per ogni risposta si assegna il seguente punteggio						
0 = mai,						
1 = alcune volte,						
2 = metà del tempo,						
3 = quasi sempre,						
4 = sempre.						
Il punteggio totale viene calcolato sulla base della seguente formula						
$OSDI = (somma\ della\ severità\ di\ tutte\ le\ risposte\ date) \times (100) / (\text{numero delle risposte date}) \times (4)$						
<b>Valori di OSDI:</b> 0-12 = superficie oculare normale						
13-22 = condizione lieve di occhio secco						
23-32 = condizione moderata di occhio secco						
33-100 = condizione severa di occhio secco						

**Tabella III** - Lista degli esami eseguiti, in ordine di sequenza temporale, e principali informazioni fornite. Il range dei valori da considerarsi normali, per ciascun esame, è ampiamente codificato dalla letteratura, ed è stato riportato unitamente alle relative voci bibliografiche, accanto tra parentesi.

<i>Esami</i>	<i>Funzionalità misurate</i>	<i>Valori normali</i>
Schirmer test I	Secrezione lacrimale totale	> 5 mm / 5' (3)
Cheratoestesiometria	Sensibilità corneale	< 0,50 gr/mm <sup>3</sup> (10)
Test di felcizzazione	Stabilità del film lacrimale	≤ tipo II (7)
Test di Jones	Secrezione lacrimale basale	> 3 mm/1' (6)
Clearance test	Turnover lacrimale	diluizione > 1:8 (12)
B.U.T. (Break Up Time)	Stabilità del film lacrimale	> 10 secondi (3)
Colorazione vitale	Integrità della superficie oculare	score < 9/18 (8, 9)
Citologia per striscio	Tipo e grado di infiammazione	score < 6/20 (13)
Citologia per apposizione	Metaplasia epitelio congiuntiva	score < 1/5 (14)

dardizzate in quanto esistono molte variabili che intervengono nel determinare il valore. La più importante variabile deriva dal fatto che l'assorbimento da parte della striscia di carta bibula e la lunghezza della porzione bagnata vengono influenzati dalla forza di capillarità e bagnabilità proprie delle fibre di cellulosa, da cui risulta importante eseguire il test con cartine validate (3).

**Test di Jones** - Il test è un indicatore della secrezione basale. Variante del Test di Schirmer I, fa precedere l'instillazione di una goccia di anestetico locale all'inserimento della cartina, meglio previa asciugatura del fornice inferiore, poi le restanti fasi sono del tutto simili (6).

**Test di Felcizzazione (Ferning test)** - Il test riflette le condizioni del muco ed indirettamente fornisce indicazioni sull'osmolarità delle lacrime oltre che sulla loro stabilità. Il prelievo di lacrime è ottenuto in modo atraumatico con una micropipetta, senza anestesia, viene posto su un vetrino, lasciato essiccare a temperatura ambiente ed osservato poi al microscopio a contrasto di fase.

Il test si basa su una caratteristica comune a tutte le secrezioni mucose, che è la loro capacità di cristallizzare in forma di felci, quando essiccate, a causa dell'evaporazione.

La valutazione al microscopio ottico definisce quattro tipi di ramificazione, in particolare i tipi I e II indicano una buona efficienza del muco e del film lacrimale (7).

**B.U.T. (Break Up Time, tempo di rottura del film lacrimale)** - Viene considerato un indicatore della stabilità del film lacrimale. Il test consiste nell'osservazione alla lampada a fessura con il filtro blu cobalto della superficie del film dopo instillazione di fluoresceina. Durante il test il paziente mantiene gli occhi aperti senza ammiccare guardando dritto davanti a sé e si misura il tempo che intercorre tra l'ultimo ammiccamento e la formazione di piccole aree asciutte (che appariranno più scure) sulla superficie corneale, computando poi la media di 3 successive determinazioni (3).

**Colorazione vitale** - Il colorante vitale Verde di Lissamina viene oggi utilizzato in sostituzione del colorante Rosa Bengala, in quanto maggiormente tollerato dai pazienti. Il Verde di Lissamina viene in genere utilizzato alla concentrazione 1% in soluzione fisiologica per evidenziare le cellule in via di degenerazione e le cellule morte, gli epiteli esposti per la perdita della fisiologica protezione glicoproteica, il muco, ed è utile per rilevare fiocchi e conglomerati a livello dei menischi e fornici (8). Il sistema di graduazione prevede l'osservazione di

6 distretti secondo la metodica di Van Bjierveld (9) modificata in accordo con altri Autori (3).

**Cheratoestesiometria** - La sensibilità della superficie oculare è misurata quantitativamente mediante l'estesiometro di Cochet-Bonnet (Luneau, France), costituito da un monofilamento di nylon. Il test pone in relazione la lunghezza del filo di nylon con i valori di pressione applicata nel distretto ed avvertita dal soggetto, espressi in  $\text{gr}/\text{mm}^3$ , in relazione inversamente proporzionale alla sensibilità soggettiva (10).

**Clearance test** - La ridotta produzione della componente acquosa del film lacrimale può essere dovuta, almeno in parte, all'alterazione dell'arco riflesso neurale che collega la superficie oculare con la ghiandola lacrimale (11), alterazione che viene valutata mediante il test della clearance (turnover) della fluoresceina (12). Il test si basa sulla valutazione semi-quantitativa della diluizione di una quantità nota di fluoresceina ad opera delle lacrime: la diluizione 1:16 è stata considerata valore normale, quella 1:8 come cut off, quella 1:4 come patologica, in accordo con altri Autori (12).

**Citologia congiuntivale per striscio** - La citologia congiuntivale è metodo non invasivo, facilmente riproducibile che, soprattutto se valutata mediante sistemi semiquantitativi a punteggio, può essere considerata un utile strumento per una accurata analisi preventiva della superficie oculare. Il sistema di graduazione è spiegato altrove (13).

**Citologia congiuntivale per apposizione** - La citologia congiuntivale per impressione consiste nella rimozione di strati superficiali dell'epitelio congiuntivale, per l'applicazione sulla superficie oculare di un filtro speciale a base di nitrocellulosa. I campioni così ottenuti vengono o trasferiti su un vetrino da istologia oppure vengono preparati in toto per un esame citologico, applicando metodiche di analisi varie a seconda del quesito diagnostico. La metodica di prelievo è relativamente semplice, atraumatica, rapida ed in genere ben accettata dai pazienti. I preparati citologici vengono valutati secondo parametri citologici (morfologia delle cellule epiteliali, della distribuzione e densità delle cellule calciformi mucipare e delle modificazioni dell'assetto della cromatina nucleare) con l'applicazione di una metodica di graduazione delle modificazioni cellulari (14), che prevede l'attribuzione di un punteggio da 0 (normalità) a 5 (patologia severa).

**Analisi statistica dei dati** - È stata condotta mediante software SPSS ed analisi Mann-Whitney per dati non appaiati, considerando statisticamente significativo  $p < 0.05$ .

## RISULTATI

I risultati relativi ai *questionari sintomatologici* (Fig. 1) dimostrano come la sintomatologia di occhio secco sia presente nella totalità dei pazienti (punteggio sempre >12). La media di punteggio ottenuta nei pazienti affetti da sindrome secca rientra nell'intervallo relativo alla condizione di occhio secco moderato mentre la media ottenuta nei pazienti affetti da SS I o patologia autoimmune non-SS rientrano nell'intervallo di occhio secco severo (Tab. IV). Le differenze tra i tre gruppi risultano statisticamente significative ( $p < 0.001$ ).

Il *test di Schirmer I* (Fig. 2) evidenzia valori di lacrimazione ridotta nei pazienti affetti da SS I rispetto ai pazienti degli altri due gruppi (Tab. IV), ma solo la differenza tra i gruppi di pazienti con SS I e patologia autoimmune non SS risulta staticamente significativa ( $p < 0.05$ ). In tutti e tre i gruppi la media dei valori risulta superiore al valore patologico considerato soglia per il test di Schirmer ( $5 \text{ mm}/5'$ ) (3).

I valori relativi al *test di Jones* (Fig. 3) evidenziano la riduzione patologica della secrezione di base solo nei pazienti affetti da SS I (Tab. IV), con differenza statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) rispetto ai pazienti affetti da patologia autoimmune non SS e tra i pazienti con SS I e quelli con sindrome secca ( $p < 0.001$ ) mentre non vi sono differenze statisticamente significative fra pazienti affetti da patologia autoimmune non SS e quelli con sindrome secca.

I risultati relativi agli indici di stabilità, cioè al *Test di Felcizzazione* (Fig. 4) ed al *B.U.T.* (Fig. 5) evidenziano la riduzione della stabilità (Tab. IV), senza differenze statisticamente significative tra i tre gruppi.

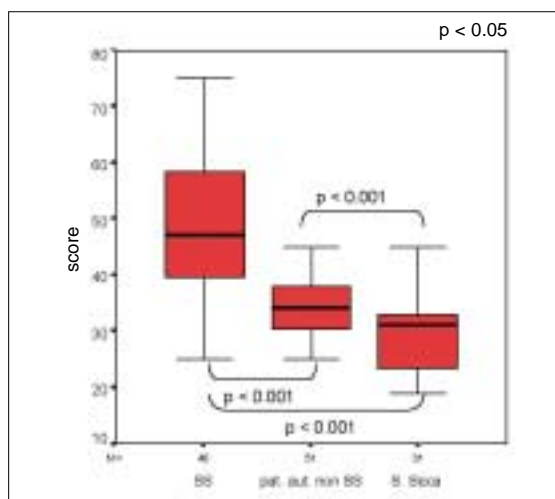


Figura 1 - Questionario.

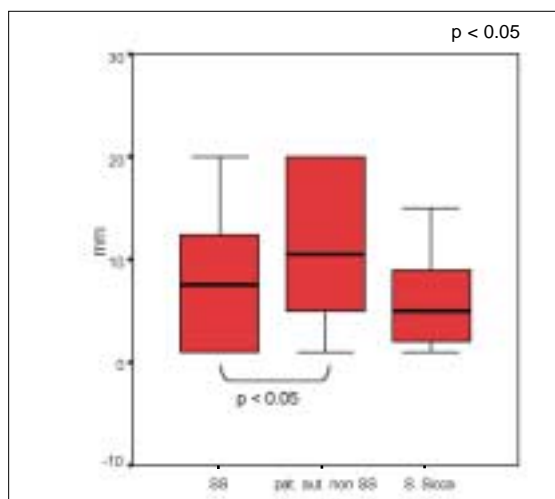


Figura 2 - Schirmer I.

Tabella IV - Riassunto dei risultati (media  $\pm$  S.D.).

Analisi	Misura	SS	Pat.aut.non SS	S. Sicca
Questionario	score	48,8 $\pm$ 13,0	34,39 $\pm$ 5,68	29,7 $\pm$ 7,14
Schirmer test I	mm / 5'	7,38 $\pm$ 5,7	10,35 $\pm$ 6,9	9,29 $\pm$ 6,65
Test di Jones	mm / 1'	2,93 $\pm$ 2,26	6,23 $\pm$ 3,50	5,88 $\pm$ 3,15
Test di felcizzazione*	gradi I / IV	2,94 $\pm$ 0,8	2,74 $\pm$ 0,75	2,87 $\pm$ 0,73
B.U.T.	secondi	4,33 $\pm$ 3,70	5,47 $\pm$ 4,45	5,20 $\pm$ 2,97
Clearance test**	diluizione	3,06 $\pm$ 1,37	2,30 $\pm$ 0,98	1,52 $\pm$ 0,92
Cheratoestesiometria	gr/mm <sup>3</sup>	0,85 $\pm$ 0,13	0,58 $\pm$ 0,11	0,56 $\pm$ 0,09
Colorazione vitale	score	9,05 $\pm$ 3,20	5,15 $\pm$ 3,80	4,69 $\pm$ 3,75
Citologia per striscio	score	7,29 $\pm$ 3,22	6,61 $\pm$ 2,58	6,26 $\pm$ 2,22
Citologia per apposizione	score	1,86 $\pm$ 0,94	1,69 $\pm$ 0,73	1,50 $\pm$ 0,76

Legenda: per l'analisi statistica alcuni risultati sono stati convertiti in valore numerico secondo i seguenti schemi:

\*grado I = 1; I/II = 1,5; II = 2; II/III = 2,5; III = 3,0; III/IV = 3,5; IV = 4.

\*\*diluizione 1:2 = 5; 1:4 = 4; 1:8 = 3; 1:16 = 2; 1:32 = 1; 1:64 = 0.

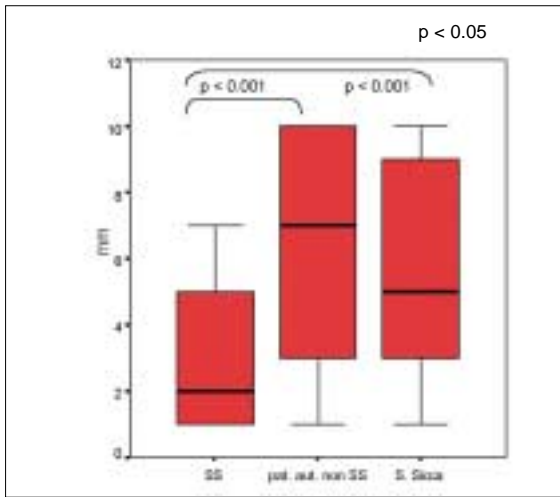


Figura 3 - Test di Jones.

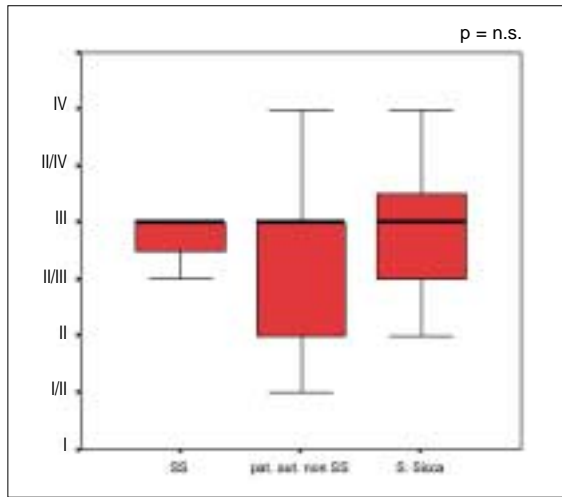


Figura 4 - Ferning test.

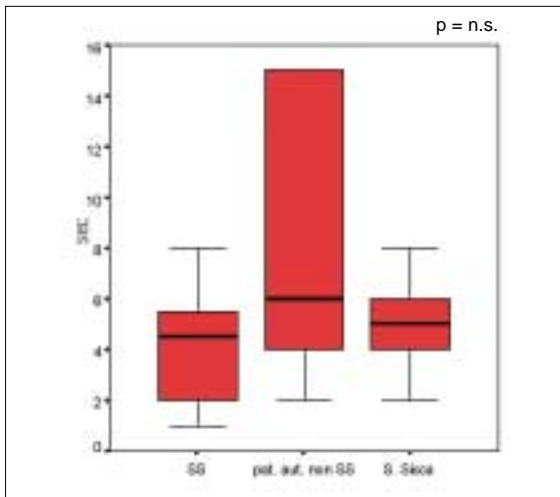


Figura 5 - BUT.

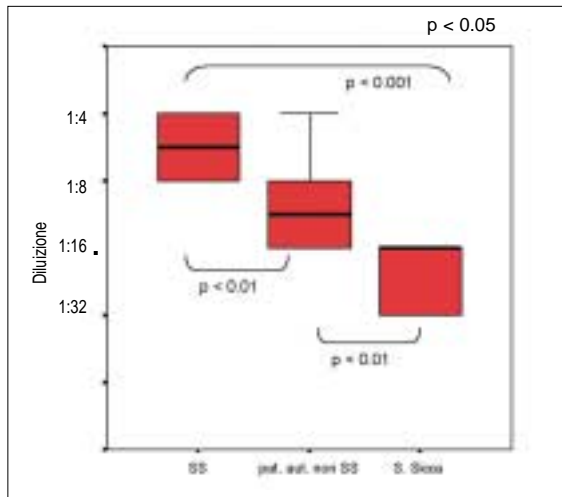


Figura 6 - Clearance test.

I risultati relativi al *Clearance test* (Fig. 6) evidenziano la riduzione patologica del turnover lacrimale solo nei pazienti affetti da SS I (Tab. IV), con differenza statisticamente significativa rispetto agli altri due gruppi di pazienti (SS I vs patologia autoimmune non-SS:  $p < 0.01$ ; SS I vs Sindrome secca  $p < 0.001$ ; patologia autoimmune non-SS vs Sindrome secca  $p < 0.01$ ).

I risultati relativi alla *cheratoestesiometria* (Fig. 7) evidenziano una riduzione della sensibilità corneale in tutti i pazienti, più accentuata nei pazienti affetti da SS I e con una differenza statisticamente significativa rispetto agli altri due gruppi (SS I vs patologia autoimmune non-SS:  $p < 0.01$ , SS I vs Sindrome secca  $p < 0.01$ ) (Tab. IV)

I valori ottenuti dallo score della *colorazione vitale*

con Verde di Lissamina (Fig. 8) risultano patologici solo nei pazienti affetti da SS I, con differenza statisticamente significativa rispetto agli altri due gruppi di pazienti (SS I vs patologia autoimmune non-SS:  $p < 0.001$ , SS I vs Sindrome secca  $p < 0.001$ ) (Tab. IV). Il grado di infiammazione della superficie oculare evidenziata mediante *citologia congiuntivale per striscio* (Fig. 9) risulta moderata nei pazienti di tutti e tre i gruppi, con la presenza prevalente di cellule mononucleate tra le cellule infiammatorie rilevate, ma senza differenze statisticamente significative (Tab. IV). Il grado di secchezza dell'epitelio congiuntivale, valutato mediante *citologia per apposizione* (Fig. 10) appare importante con aspetti di metaplasia squamosa nella quasi totalità (95%) dei pazienti affetti da SS I e con differenza statisticamente si-

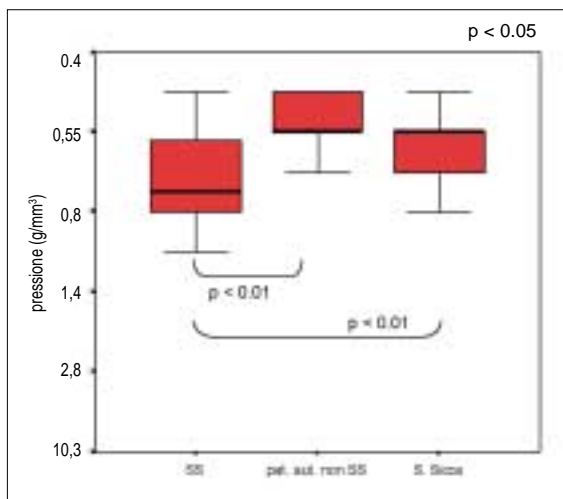


Figura 7 - Cheratoestesiometria.

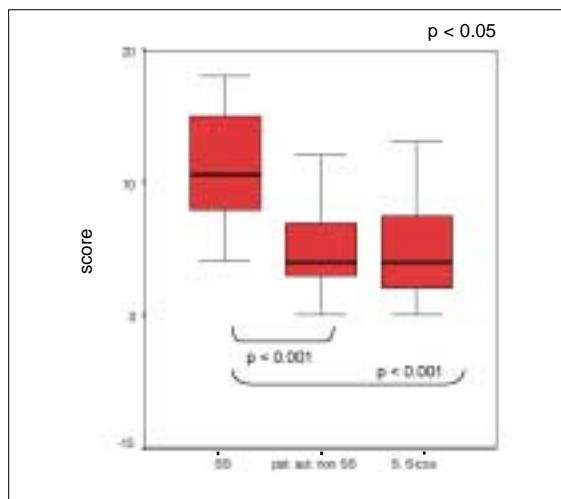


Figura 8 - Colorazione vitale.

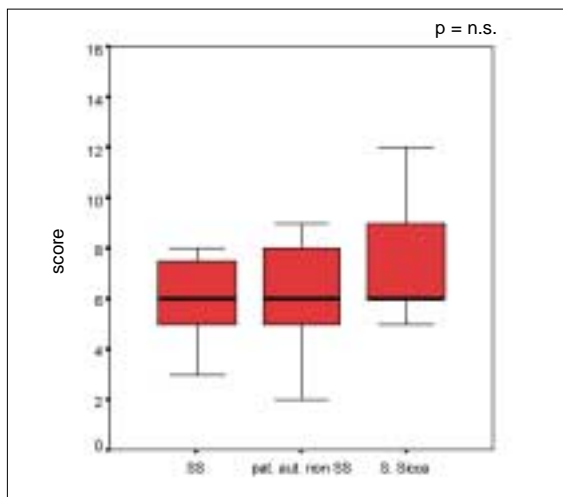


Figura 9 - Citologia per striscio.

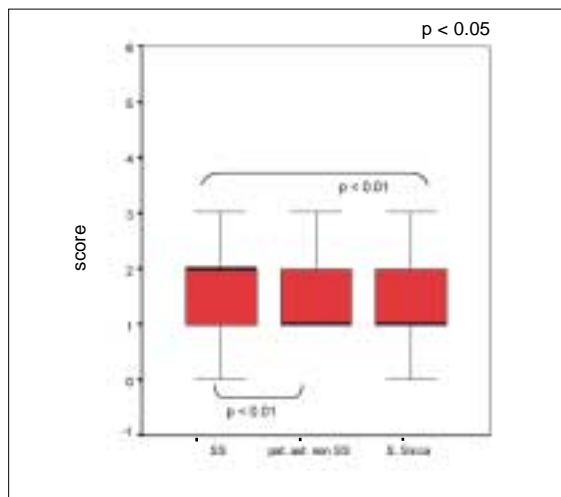


Figura 10 - Citologia per apposizione.

gnificativa rispetto agli altri due gruppi (SS I vs patologia autoimmune non-SS:  $p < 0.01$ , SS I vs Sindrome secca  $p < 0.01$ ) (Tab. IV).

**DISCUSSIONE**

La manifestazione più frequente a carico della superficie oculare in corso di malattie reumatiche è la secchezza oculare, un disturbo che può evolvere nel peggioramento della qualità della visione ed in serie forme di affezioni corneali, e quindi peggiorare ulteriormente la vita quotidiana del paziente.

Le malattie reumatiche in cui più frequentemente

si riscontrano sintomi riferibili ad una alterazione della funzione lacrimale sono la sindrome di Sjögren primaria, la sindrome di Sjögren secondaria ad altre patologie autoimmuni, malattie a patogenesi autoimmune non Sjögren (sarcoidosi, spondiloartriti sieronegative, connettiviti, vasculiti, tiroiditi autoimmuni, cirrosi biliare primitiva, malattia di Behcet, malattie infiammatorie croniche dell'intestino), fibromialgia.

La sindrome di Sjögren è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da un infiltrato linfo monocitario e conseguente disfunzione di varie ghiandole esocrine, principalmente le ghiandole lacrimali e salivari, ed è una causa di sindrome dell'occhio secco. Anche in altre patologie au-

toimmuni (come quelle valutate nel presente studio) può essere presente un interessamento dell'occhio con infiltrati linfocitici delle ghiandole lacrimali senza però riuscire sempre a soddisfare i criteri internazionali per la classificazione della SS secondaria, nel nostro studio definite "patologie autoimmuni non-SS". Esiste inoltre un nutrita popolazione di pazienti che lamenta sintomi riferibili ad "occhio secco" e "bocca secca" suggestivi per Sindrome di Sjögren ma che non ne incontrano i criteri diagnostici e perciò definiti affetti da "Sindrome Sicca". Questo studio ha lo scopo di individuare le eventuali differenze di alterazioni della superficie oculare nelle tre diverse tipologie di pazienti che il reumatologo e/o altri specialisti si trovano ad affrontare nella pratica clinica.

Come già citato, la superficie oculare è oggi considerata un'unità funzionale, le cui singole componenti agiscono di concerto ed una analisi globale necessita di valutazioni integrate.

Il criterio più comune seguito per porre diagnosi di cheratoconguntivite secca è quello definito "di Copenhagen" (15), secondo cui devono essere alterati almeno due su tre dei tests eseguiti (Schirmer test I, B.U.T., colorazione vitale con Rosa Bengala), anche se nella pratica clinica quotidiana spesso viene preso in considerazione solamente il valore relativo al test di Schirmer I. Una revisione più aggiornata della letteratura e delle esperienze internazionali ha definito quale importante criterio globale la valutazione della osmolarità delle lacrime, in quanto l'iperosmolarità delle stesse risulterebbe essere il comune denominatore di tutte le forme di occhio secco (3). Purtroppo, ancora non è disponibile una tecnica semplice e di costo contenuto per la misura dell'osmolarità, che quindi è ancora una valutazione destinata a fini di ricerca. In assenza di un *gold standard*, molti Centri, tra i quali il nostro, hanno approntato un percorso diagnostico che include un questionario validato per la valutazione della sintomatologia soggettiva (Tab. II) e tests di primo e secondo livello (Tab. III).

Nel nostro studio i pazienti sono stati divisi in gruppi a seconda della diagnosi fornitaci dal Servizio di provenienza ed in accordo con la letteratura internazionale (16), che distingue pazienti affetti da SS I, pazienti affetti da patologie autoimmuni - non SS, pazienti affetti da Sindrome Sicca.

I nostri risultati evidenziano una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi considerati per quanto riguarda la sintomatologia soggettiva, graduandola in tre classi di severità. Per orientare una diagnosi differenziale, riteniamo pertanto

che la sintomatologia oculare debba essere più attentamente indagata mediante un questionario articolato su più domande predisposte per inquadrare vari aspetti di discomfort della vita quotidiana del paziente (3).

I valori ottenuti dalla valutazione della secrezione totale, basale e riflessa, mediante Test di Schirmer I forniscono differenze statisticamente significative solo tra il gruppo di pazienti con SS I e patologia autoimmune non SS. Nei pazienti con SS I si osserva che la media dei valori risulta superiore al valore considerato soglia di 5mm/5' nei pazienti con SS I (3). Ciò si potrebbe spiegare col fatto che per porre diagnosi di SS I vengono utilizzati criteri classificativi (4) che comprendono 6 items, dei quali solo uno si riferisce ai test diagnostici sull'occhio (perché l'item sia considerato positivo deve essere positivo o il test di Schirmer I e/o la colorazione vitale); la diagnosi di SS I viene posta avendo quattro items positivi sui sei. In linea teorica, quindi, si potrebbe porre diagnosi di SS I con negatività dei test diagnostici sull'occhio ed infatti i valori del Test di Schirmer I risultano entro la norma in circa il 50% dei pazienti SS I del nostro studio. Va inoltre considerato che la positività o negatività del test di Schirmer I è verosimilmente influenzata dalla fase flogistica della malattia e dalla terapia in atto (1), ed inoltre è stata recentemente dimostrata la moderata ripetibilità del test da una visita all'altra (17). Viceversa, i dati relativi alla valutazione della secrezione di base (test di Jones) e del turnover delle lacrime (clearance) risultano patologici nel solo gruppo di pazienti SS I e la differenza è statisticamente significativa tra i tre gruppi. Questi risultati sembrano indicare come nella SS I entrambi i meccanismi di secrezione lacrimale (basale e riflessa) quando testati singolarmente (Schirmer II e Clearance) sono alterati.

La riduzione della sensibilità corneale (estesiometria), pur presente in tutti i pazienti, risulta più accentuata nei pazienti affetti da SS I, con una differenza statisticamente significativa rispetto agli altri due gruppi, a conferma del maggiore interessamento oculare in tale patologia.

I nostri risultati appaiono in accordo con gli attuali concetti di fisiopatologia della superficie oculare; infatti, la produzione della componente acquosa del film lacrimale è in relazione con l'arco riflesso neurale che collega la superficie oculare con la ghiandola lacrimale (11). Per integrare tra loro le funzioni di tutte le componenti della superficie oculare, l'arco nervoso utilizza come via afferente la prima branca del nervo trigemino e come via ef-



ferente il nervo faciale. Un primo riflesso, che utilizza la branca parasimpatica del nervo faciale, controlla la ghiandola lacrimale nella produzione della componente acquosa del film ed in questo modo influenza il meccanismo protettivo con il variare della composizione lacrimale. L'altro riflesso, che utilizza la branca motoria del nervo faciale, è coinvolto nel controllo dell'ammiccamento, e pertanto influenza la distribuzione delle lacrime sulla superficie oculare ed il deflusso, ed in questo modo agisce sul meccanismo protettivo nel suo aspetto idrodinamico.

L'integrazione neuroanatomica finale di questi due riflessi si manifesta nella clearance, cioè nel turnover lacrimale. Se ambedue gli archi funzionano, il turnover è totale: infatti l'arco riflesso che controlla l'ammiccamento controlla anche un meccanismo di pompa che rimuove il film lacrimale dal menisco e lo veicola nel sistema di drenaggio naso-lacrimale. L'altro arco, controllando la secrezione acquosa, facilita il turnover. Quindi la determinazione della clearance e della sensibilità corneale stanno assumendo sempre più importanza, come tests che forniscono informazioni sullo stato neuroanatomico del distretto.

Nei pazienti affetti da SS I, la costante presenza di infiammazione causata dalla infiltrazione linfocitaria della ghiandola lacrimale principale riduce la secrezione lacrimale di base e, a seguire nel tempo, la sensibilità corneale. Il deficit di secrezione riflessa potrebbe essere invece legato ad una alterazione del controllo parasimpatico peraltro già dimostrata in altri distretti ghiandolari esocrini nei pazienti affetti da SS I (18, 19). L'alterazione parasimpatica probabilmente è determinata dalla presenza di anticorpi anti recettori muscarinici M3 (20) indipendenti dalla presenza di anticorpi anti-SSA e anti-SSB (21), non valutati nel nostro lavoro. Sulla base dei nostri dati relativi alla alterazione del turnover lacrimale è possibile ipotizzare un meccanismo analogo anche per quanto riguarda la funzionalità della ghiandola lacrimale principale nell'uomo, come già dimostrato nel ratto (22).

Si tratta in pratica dell'instaurarsi di un circolo vizioso, in quanto una ridotta clearance porta al ristagno dei prodotti del catabolismo corneale e delle citochine infiammatorie (23), e sostiene infine l'infiammazione della superficie oculare.

Un altro aspetto importante da valutare, riguarda la condizione di integrità della superficie oculare, valutata mediante colorazione vitale e citologia per impressione. I nostri risultati dimostrano che nei soli pazienti SS I l'integrità viene alterata, ed in mi-

sura statisticamente significativa rispetto agli altri due gruppi. In particolare, il colorante vitale Verde di Lissamina, che molti Centri oggi utilizzano in sostituzione del Rosa Bengala, fornisce le stesse informazioni di quest'ultimo essendo al contempo meglio tollerato. La colorazione risulta positiva quando la superficie epiteliale è priva di uno strato mucoso integro (24); poiché lo strato mucoso è controllato dalla normale differenziazione dell'epitelio con espressione della mucina e del glicocalice, la colorazione è proporzionale con la condizione di metaplasia squamosa, determinata mediante citologia congiuntivale per impressione, così come evidenziato anche dal nostro studio ed in accordo con altri Autori (25).

In conclusione, i risultati del nostro lavoro parrebbero dimostrare come la sintomatologia soggettiva ed una serie di funzioni della superficie oculare appaiano patologiche nella condizione di SS I, in misura statisticamente significativa rispetto alle condizioni di Sindrome Sicca e patologie autoimmuni non SS I considerate nello studio. Queste funzioni sono la secrezione lacrimale basale, il turnover lacrimale, la sensibilità corneale, l'integrità della superficie. I risultati confermano che sotto il profilo oculare la SS I è ben più severa rispetto alle patologie autoimmuni non-SS analizzate ed alla Sindrome Sicca, suggerendo come l'ampliamento della diagnostica oculare potrebbe fornire un più preciso orientamento diagnostico in senso differenziale. Anche se i risultati di questi tests in pazienti con patologia autoimmune non SS e con Sindrome Sicca appaiono molto simili e quindi non utili alla diagnosi differenziale, tuttavia essi risultano determinanti per la scelta dei presidi terapeutici topici in corso di secchezza oculare.

Nei già citati criteri classificativi internazionali per la diagnosi della SS I (4) i segni oculari (item III) vengono documentati dalla positività di almeno uno di due test indicati tra il Test di Schirmer I e la colorazione vitale.

I dati ottenuti nel nostro studio dimostrano la necessità di ampliare la valutazione del coinvolgimento oculare in corso di malattie reumatiche e suggeriscono un percorso più articolato per fornire un più preciso orientamento diagnostico in senso differenziale.

#### *Ringraziamenti*

Gli Autori ringraziano sentitamente la Sig.na Chiara Coslovi, per l'esperta assistenza tecnica nella preparazione dei prelievi, la gentilezza e cordialità con tutti noi.

**RIASSUNTO**

L'interessamento della superficie oculare è stato studiato in 122 pazienti in corso di sindrome di Sjögren primaria (SS I, n=40), patologia autoimmune non Sjögren (n=51), Sindrome Sicca (n=31), mediante una serie di analisi funzionali e questionario sintomatologico validato.

I risultati del nostro lavoro dimostrano come la sintomatologia soggettiva ed una serie di funzioni (secrezione lacrimale basale, il turnover lacrimale, la sensibilità corneale, l'integrità della superficie) della superficie oculare appaiano significativamente alterate nella condizione di SS I.

I dati ottenuti dimostrano la necessità di ampliare la valutazione del coinvolgimento oculare in corso di malattia reumatica e suggeriscono un percorso più articolato per fornire un più preciso orientamento diagnostico.

**Parole chiave** - Occhio secco, sindrome di Sjögren, Artrite reumatoide, turnover lacrimale, test di Schirmer.

**Key words** - Dry eye, Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis, Tear Clearance, Schirmer Test.

**BIBLIOGRAFIA**

- O'Day DM, Horn JD. The Eye and Rheumatic Disease. In: Kelley WN editor. Textbook of rheumatology, 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2001: chapter 29.
- Tseng SC, Tsubota K. Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:825-35.
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995; 21: 221-32.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
- Schiffman RM, Dale Christianson M, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index (OSDI). *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 615-21.
- Tanenbaum M, McCord CD jr. The lachrymal drainage system. In: Tasman & Jaeger editors. *Duan's Ophthalmology*. Lippincott-Raven Pu, 1998.
- Ravazzoni L, Ghini C, Macri A, Rolando M. Forecasting of hydrophilic contact lens tolerance by means of tear ferning test. *Graef's Arch Clin exp Ophthalmol* 1998; 236: 354-8.
- Norn MS. Lissamine green, vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol* 1973; 51: 483-91.
- van Bjsterveld OP. Diagnostic test in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 10-4.
- Rosenberg ME, Tervo TM, Immonen IJ, Muller IJ, Vesaluoma MH. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2915-21.
- De Paiva CS, Plugfelder SC. Tear Clearance Implication for ocular surface health. *Exp Eye Res* 2004; 78: 395-397.
- Xu KE, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear Function Index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 84-8.
- Versura P, Profazio V, Cellini M, Torreggiani A, Caramazza R. Eye Discomfort and air pollution. *Ophthalmologica* 1999; 213: 103-9.
- Tseng SCG. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985; 728-33.
- Prause JU. Clinical ophthalmological tests for the diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7:141-4.
- Tsubota K, Toda I, Yagi Y, Ogawa Y, Ono M, Yoshino K. Three different types of Dry Eye Syndrome. *Cornea* 1994; 13:202-9.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*, 2004; 23: 272-285.
- Kovacs L, Torok T, Bari F, Keri Z, Kovacs A, Makuła E, et al. Impaired microvascular response to cholinergic stimuli in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:48-53.
- Kovacs L, Papos M, Takacs R, Roka R, Csenke Z, Kovacs A, et al. Autonomic nervous system dysfunction involving the gastrointestinal and the urinary tracts in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:697-703.
- Jonsson R, Haga HJ, Gordon TP. Current concepts on diagnosis, autoantibodies and therapy in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2000; 29:341-8.
- Bacman S, Sterin-borda L, Camusso JJ. Circulating antibodies against rat parotid gland M3 muscarinic receptors in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1996; 104:454-9.
- Bacman S, Berra A, Sterin-Borda L, Borda E. Muscarinic acetylcholine receptor antibodies as a new marker of dry eye Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:321-7.
- Rolando M. Sjögren's syndrome as seen by an ophthalmologist. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2001; 27-31
- Chodosh J, Dix R, Howell RC, Stroop WG, Tseng SC. Staining characteristics and antiviral activity of sulphorodamine B and lissamine green B. *Invest phthalmol Vis Sci* 1994; 351046-58.
- Rivas L, Murube J, Shalaby O, Oroza MA, Sanz AI. Impression cytology contribution to differential diagnosis of Sjögren syndrome in the ophthalmological clinic. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002; 77:63-72.